

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 1 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu rozyglitazonu) i 500 mg chlorowodoru metforminy (co odpowiada 390 mg wolnej metforminy).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka zawiera laktozę (około 6 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte tabletki powlekane oznaczone „gsk” na jednej stronie i „1/500” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AVANDAMET wskazany jest do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, w szczególności pacjentów z nadwagą:

- nie uzyskujących właściwej kontroli glikemii podczas stosowania maksymalnych tolerowanych doustnych dawek samej metforminy.
- w trzylekowej terapii doustnej u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana mimo stosowania w dwulekowej terapii doustnej maksymalnych tolerowanych dawek metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem AVANDAMET zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4 mg/dobę rozyglitazonu plus 2000 mg/dobę chlorowodoru metforminy.

Dawka rozyglitazonu może być zwiększona do 8 mg/dobę po 8 tygodniach, jeżeli konieczna jest lepsza kontrola glikemii. Maksymalna zalecana dobową dawką preparatu AVANDAMET wynosi 8 mg rozyglitazonu plus 2000 mg chlorowodoru metforminy.

Całkowitą dobową dawkę produktu leczniczego AVANDAMET należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Można rozważyć możliwość ustalenia dawki rozyglitazonu (dodanego do optymalnej dawki metforminy) przed zmianą leczenia na stosowanie preparatu AVANDAMET.

Kiedy jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć zamianę monoterapii metforminą na leczenie preparatem AVANDAMET.

Przyjmowanie preparatu AVANDAMET z jedzeniem lub tuż po jedzeniu może zmniejszyć objawy żołądkowo-jelitowe związane z metforminą.

Trzylekowa terapia doustna (rozyglitazon, metformina i pochodna sulfonilomocznika) - patrz punkt 4.4

- Pacjenci otrzymujący metforminę i pochodną sulfonilomocznika: w razie potrzeby można rozpocząć podawanie preparatu AVANDAMET w postaci zawierającej rozyglitazon w dawce 4 mg/dobę oraz dotychczas stosowaną dawkę metforminy. Podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę należy zachować ostrożność i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Pacjenci, u których już stosowana jest trzylekowa terapia doustna: w razie potrzeby preparatem AVANDAMET można zastąpić rozyglitazon i metforminę w dotychczas stosowanych dawkach.

Jeśli lekarz uzna to za właściwe, w celu uproszczenia terapii można zastosować AVANDAMET zastępując nim dotychczasowe dawki rozyglitazonu i metforminy stosowane w dwulekowej lub trzylekowej terapii doustnej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, a pacjenci w podeszłym wieku mają tendencję do osłabienia czynności nerek, należy regularnie monitorować czynność nerek u pacjentów w podeszłym wieku stosujących AVANDAMET (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie należy stosować preparatu AVANDAMET u pacjentów z niewydolnością nerek lub z zaburzeniami czynności nerek tzn. stężeniem kreatyniny w surowicy $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet i/lub kliresem kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania preparatu AVANDAMET u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

AVANDAMET jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na rozyglitazon, chlorowodorek metforminy lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (stopień I do IV wg New York Heart Association - NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może prowadzić do hipoksji tkankowej, taką jak:
 - niewydolność krążenia lub niewydolność oddechowa
 - świeży zawał mięśnia sercowego
 - wstrząs
- zaburzeniami czynności wątroby
- ostrym zatruciem alkoholem, alkoholizmem (patrz punkt 4.4)
- cukrzycową kwasicą ketonową lub cukrzycowym stanem przedśpiączkowym
- niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek tzn. stężenie kreatyniny w surowicy $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet i/lub klirens kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.4).
- ostrymi stanami, które mogą wpłynąć na czynność nerek, takimi jak:
 - odwodnienie
 - ostre zakażenie
 - wstrząs
 - donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych (patrz punkt 4.4).
- laktacją.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale poważne metaboliczne powikłanie, które może wystąpić na skutek kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów stosujących metforminę wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą ze znaczną niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej może i powinna być zmniejszana przez ocenę innych związanych z nią czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby i stany związane z hipoksją.

Rozpoznanie:

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się kwasicą dusznością, bólem brzucha i hipotermią z następującą śpiączką. Laboratoryjnymi cechami diagnostycznymi są: obniżone pH krwi, poziomy mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l i zwiększona luka anionowa oraz stosunek mleczan/pirogronian. Jeśli podejrzewa się kwasicę metaboliczną, należy zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym i poddać pacjenta natychmiastowej hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, należy regularnie określać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej jeden raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z poziomami kreatyniny w górnych granicach normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

Oslabienie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dochodzić do upośledzenia czynności nerek, na przykład podczas rozpoczynania leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego, albo podczas rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała, będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę, lecz także pochodne sulfonilomocznika, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Podawanie preparatu AVANDAMET należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

Stosowanie preparatu AVANDAMET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania płynów i niewydolności serca (patrz punkt 4.8). Decyzję o rozpoczęciu stosowania preparatu AVANDAMET w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika powinno poprzedzać rozważenie alternatywnych sposobów leczenia. Zalecane jest bardziej wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta, jeśli AVANDAMET jest stosowany jednocześnie z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika.

Niewydolność krążenia występowała również częściej u pacjentów z niewydolnością krążenia w wywiadzie; obrzęki i niewydolność krążenia występowały także częściej u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność u osób w wieku powyżej 75 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące tej grupy pacjentów. Ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne, insulina oraz rozyglitazon mogą powodować zatrzymanie płynów, jednoczesne podawanie tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęków.

Leczenie skojarzone z insuliną

U pacjentów, którzy podczas badań klinicznych otrzymywali rozyglitazon w skojarzeniu z insuliną stwierdzono zwiększoną częstość występowania niewydolności serca. Stosowanie insuliny, jak i rozyglitazonu powoduje zatrzymanie płynów; jednocześnie stosowanie obu leków może zwiększać ryzyko obrzęków, jak również ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Dodawanie insuliny do prowadzonej terapii rozyglitazonem powinno być stosowane tylko w wyjątkowych przypadkach i zawsze pod ścisłym nadzorem.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Retrospektywna analiza danych zebranych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych wykazała, że leczenie rozyglitazonem może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego. Jednakże oceniane łącznie, wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego, są niejednoznaczne (patrz punkt 4.8). Dane z badań klinicznych, dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i/lub chorobą tętnic obwodowych, są ograniczone. Dlatego też w ramach środków ostrożności nie zaleca się stosowania rozyglitazonu w tych grupach, zwłaszcza u pacjentów z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

Pacjenci z OZW nie uczestniczyli w kontrolowanych badaniach klinicznych z rozyglitazonem. Ze względu na potencjalne wystąpienie niewydolności serca u tych pacjentów nie należy rozpoczynać leczenia rozyglitazonem u osób z ostrym incydem wieńcowym, zaś leczenie wcześniej rozpoczęte należy przerwać w ostrej fazie choroby (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie czynności wątroby

Od czasu wprowadzenia rozyglitazonu do obrotu rzadko zgłaszano wystąpienie zaburzeń czynności komórek wątrobowych (patrz punkt 4.8). Doświadczenie w stosowaniu rozyglitazonu u osób ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność AlAT większa 2,5 raza niż górna granica normy) jest ograniczone. Z tego powodu u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia preparatem AVANDAMET należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych, a następnie kontrolować ją okresowo oceniając stan kliniczny. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatem AVANDAMET u pacjentów z początkowo zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność AlAT większa 2,5 raza niż górna granica normy) albo innymi objawami choroby wątroby. Jeżeli w czasie leczenia preparatem AVANDAMET aktywność AlAT jest większa trzy razy niż górna granica normy, należy jak najszybciej oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli aktywność AlAT 3 razy większa niż górna granica normy utrzymuje się, należy przerwać leczenie. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak: z niewyjaśnionej przyczyny nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, jadłowstręt i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję co do kontynuowania leczenia preparatem AVANDAMET należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, oczekując na wyniki badań laboratoryjnych. Jeżeli stwierdza się wystąpienie żółtaczki, lek należy odstawić.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również rozyglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem rozyglitazonu i obrzękiem plamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk plamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem stwierdzano zależne od dawki zwiększenie masy ciała, które było większe, jeśli lek stosowano w skojarzeniu z insuliną. Z tego względu masę ciała należy ściśle monitorować, ponieważ jej zwiększenie może być spowodowane zatrzymaniem płynów, które z kolei może wiązać się z niewydolnością serca.

Niedokrwistość

Leczenie rozyglitazonem wiąże się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U pacjentów z małym stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości podczas leczenia preparatem AVANDAMET.

Hipoglikemia

Pacjenci otrzymujący AVANDAMET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną mogą być narażeni na zależną od dawki hipoglikemię. Może być wówczas konieczne wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta i zmniejszenie dawki stosowanego jednocześnie leku.

Chirurgia

Ze względu na to, że AVANDAMET zawiera chlorowodorek metforminy, lek należy odstawić na 48 godzin przed planowaną operacją ze znieczuleniem ogólnym i nie należy zazwyczaj stosować go ponownie wcześniej niż 48 godzin po jej zakończeniu.

Stosowanie jodowych środków kontrastowych

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Dlatego, ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy, należy zaprzestać leczenia preparatem AVANDAMET przed lub w czasie badania i nie stosować go ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia kości

W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet (patrz punkt 4.8). Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych. U kobiet zwiększoną częstość tych incydentów stwierdzono po pierwszym roku terapii oraz w czasie długotrwałego leczenia. U pacjentów leczonych rozyglitazonem, w szczególności u kobiet, należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Inne środki ostrożności

Kobiety w wieku przedmenopauzalnym otrzymywały rozyglitazon podczas badań klinicznych. Mimo iż w badaniach przedklinicznych stwierdzono zachwianie równowagi hormonalnej (patrz punkt 5.3), nie zaobserwowano jednak istotnych działań niepożądanych związanych z zaburzeniami miesiączkowania. W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę. Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6).

Ze względu na właściwości farmakokinetyczne rozyglitazonu, należy zachować ostrożność stosując AVANDAMET jednocześnie z inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorami CYP2C8 (np. ryfampicyna) - patrz punkt 4.5. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne metforminy należy również zachować ostrożność stosując AVANDAMET z produktami leczniczymi o właściwościach kationów (np. cymetydyna), które są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki preparatu AVANDAMET w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dotychczasową dietę z odpowiednim schematem przyjmowania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem jej wartości energetycznej

Należy regularnie przeprowadzać rutynowe badania laboratoryjne oceniające przebieg cukrzycy.

Tabletki preparatu AVANDAMET zawierają laktozę i dlatego nie należy ich stosować u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami związanymi z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem Lapp laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono formalnych badań interakcji dla preparatu AVANDAMET, jednakże jednocześnie leczenie substancjami czynnymi u pacjentów w badaniach klinicznych i w szerokim zastosowaniu klinicznym nie wykazało nieoczekiwanych interakcji. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje na temat substancji czynnych (rozyglitazon i metformina).

Istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej w ostrym zatruciu alkoholem (szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby) ze względu na zawartość metforminy jako substancji czynnej preparatu AVANDAMET (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożycia alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Produkty lecznicze o własnościach kationów, które są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (np. cymetydyna), mogą wchodzić w interakcje z metforminą, wynikające z konkurencji o dostęp do wspólnego układu transportującego w cewkach nerkowych. W badaniu przeprowadzonym u siedmiu zdrowych ochotników wykazano, że stosowanie cymetydyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie ekspozycji na metforminę (AUC) o 50% i wartości C_{max} o 81%. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationów, wydanych w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, należy ściśle monitorować glikemię oraz rozważyć dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.4).

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, natomiast CYP2C9 stanowi jedynie jego dodatkową ścieżkę metaboliczną.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z gemfibrozylem (inhibitor CYP2C8) prowadziło do dwukrotnego zwiększenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka niepożądanych reakcji zależnych od dawki, może być konieczne zmniejszenie dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z ryfampicyną (induktor CYP2C8) prowadziło do 66% zmniejszenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty dziurawca) mogą również mieć wpływ na ekspozycję na rozyglitazon. Może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z substratami lub inhibitorami CYP2C9.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu i innych doustnych leków przeciwhiperglikemicznych takich jak glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania rozyglitazonu z digoksyną, substratem CYP2C9 – warfaryną, substratami CYP3A4 - nifedypiną, etynyloestradiolem czy noretyndronem.

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych może prowadzić do niewydolności nerek, co powoduje kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Należy zaprzestać stosowania metforminy przed lub w czasie badania i nie stosować jej ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku.

Łączenie leków wymagające zachowania środków ostrożności

Glukokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), beta-2 agoniści i diuretyki mają własną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować poziom glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować

dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących stosowania preparatu AVANDAMET w czasie ciąży i karmienia piersią.

Istnieją dane wskazujące na to, że rozyglitazon przenika przez barierę łożyskową u ludzi; jego obecność stwierdzano w tkankach płodu. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rozyglitazonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu AVANDAMET nie wolno stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę lub jest w ciąży należy zaprzestać leczenia preparatem AVANDAMET, chyba że spodziewana korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Zarówno rozyglitazon jak i metformina zostały wykryte w mleku badanych zwierząt. Nie wiadomo, czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie produktu leczniczego. Z tego powodu preparatu AVANDAMET nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

AVANDAMET nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Opisane poniżej działania niepożądane przedstawiono dla poszczególnych substancji czynnych, wchodzących w skład preparatu AVANDAMET. Działanie niepożądane leku leku złożonego opisano jedynie wówczas, jeśli nie było zgłaszane dla poszczególnych substancji lub jeśli występowało z częstością większą, niż opisywano w przypadku poszczególnych składników preparatu.

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstości definiowane są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$, w tym pojedyncze przypadki).

AVANDAMET

Wyniki badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby potwierdzają, że profil bezpieczeństwa rozyglitazonu i metforminy stosowanych w leczeniu skojarzonym jest podobny do profilu działań niepożądanych obu tych produktów leczniczych, rozpatrywanego łącznie. Potwierdzają to również dane, dotyczące preparatu AVANDAMET.

Dane z badań klinicznych (dodawanie insuliny do leczenia preparatem AVANDAMET)

W jednym badaniu (n=322), w którym do leczenia preparatem AVANDAMET dodawano insulinę, nie stwierdzono nowych działań niepożądanych, w porównaniu do tych, które stwierdzano podczas leczenia preparatem AVANDAMET lub stosowania rozyglitazonu w terapii skojarzonej.

Tym niemniej, ryzyko zarówno zatrzymania płynów, jak i hipoglikemii zwiększało się, gdy AVANDAMET stosowano w skojarzeniu z insuliną.

Rozyglitazon

Dane z badań klinicznych

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów.

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych, sporządzoną na podstawie przeglądu badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 5000 pacjentów leczonych rozyglitazonem. Dla każdego z układów i narządów działania niepożądane przedstawiono wg zmniejszającej się częstości ich występowania w monoterapii rozyglitazonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych stwierdzonych podczas badań klinicznych, w których stosowano rozyglitazon

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia		
	Rozyglitazon w monoterapii	Rozyglitazon z metforminą	Rozyglitazon z metforminą i pochodną sulfonilomocznika
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	często	często	często
Granulocytopenia			często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hipercholesterolemia ¹	często	często	często
Hipertrójglicydemia	często		
Hiperlipidemia	często	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często	często
Zwiększenie łaknienia	często		
Hipoglikemia		często	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy*		często	
Bóle głowy*			często
Zaburzenia serca			
Niewydolność serca ²		często	często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często	często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaparcia	często	często	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Złamania kości ⁴	często	często	
Bóle mięśniowe*			często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęki	często	często	bardzo często

*Kategorię częstości występowania tych działań niepożądanych w grupach pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych określono jako „często”.

¹ Hipercholesterolemię zgłaszano u do 5,3% pacjentów otrzymujących rozyglitazon (w monoterapii, dwulekowej lub trzylekowej terapii doustnej). Podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego było związane ze zwiększeniem stężenia zarówno LDL jak i HDL, jednakże stosunek stężenia całkowitego cholesterolu do HDL nie ulegał zmianie lub ulegał poprawie w trakcie badań długotrwałych. Ogólnie zwiększenie tych stężeń było łagodne do umiarkowanego i zwykle nie wymagało przerwania leczenia.

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca w trakcie trzylekowej terapii doustnej wynosiła 1,4% w głównym badaniu prowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby, w porównaniu do 0,4% w dwulekowej terapii metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika. Częstość występowania niewydolności serca

podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4%, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1%.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA I-II, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badaniu klinicznym, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4% pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5% pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

³ Podczas retrospektywnej analizy danych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych, całkowita częstość występowania zdarzeń typowych dla niedokrwienia serca była większa u pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,00%) niż w grupach kontrolnych, w których stosowano inne leki lub placebo (1,53%) [Współczynnik ryzyka (HR) 1,30 (1,004 – 1,69 z przedziałem ufności (CI) 95%)]. Ryzyko było zwiększone, gdy rozyglitazon dodawano do terapii insuliną oraz u pacjentów przyjmujących azotany z powodu rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. W aktualizacji tej retrospektywnej analizy uwzględniono wyniki kolejnych dziesięciu badań, które spełniały odpowiednie kryteria, lecz w czasie tworzenia pierwotnego opracowania były niedostępne. Całkowita częstość incydentów typowych dla niedokrwienia mięśnia sercowego w grupach pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,21%) nie różniła się w sposób statystycznie znamienne od grup, w których stosowano inne schematy leczenia lub placebo (2,08%) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. W prospektywnym badaniu oceniającym wpływ terapii na układ sercowo-naczyniowy (średni czas obserwacji 5,5 roku), częstość występowania incydentów, będących pierwotnym punktem końcowym, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność hospitalizacji, była podobna u pacjentów otrzymujących rozyglitazon i w grupie pacjentów otrzymujących inne aktywne leczenie [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. W dwóch innych długoterminowych, prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych (9620 pacjentów, czas trwania każdego z badań >3 lat), w których porównywano rozyglitazon z niektórymi innymi zarejestrowanymi, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub placebo, nie potwierdzono ani nie wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

⁴ W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet. W badaniu, w którym stosowano monoterapię, częstość występowania złamań u kobiet przyjmujących rozyglitazon wynosiła 9,3% (2,7 na 100 pacjento-lat) vs 5,1% (1,5 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej metforminą lub 3,5% (1,3 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej glibenklamidem. W innym długoterminowym badaniu stwierdzono zwiększenie częstości złamań kości u osób przyjmujących rozyglitazon w terapii skojarzonej w porównaniu do aktywnego leczenia w grupie kontrolnej [8,3% vs 5,3%, współczynnik ryzyka 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. U kobiet ryzyko złamań w porównaniu z grupą kontrolną [11,5% vs 6,3%, współczynnik ryzyka 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)] okazało się większe niż u mężczyzn w porównaniu z grupą kontrolną [5,3% vs 4,3%, współczynnik ryzyka 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. W celu określenia, czy w dłuższej obserwacji zwiększone jest ryzyko złamań kości u mężczyzn, konieczne są dodatkowe dane. Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT, trzykrotnie większej, niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2%) i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5% metformina i (lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych wynosiła < 1,5% w każdej z badanych grup i była porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu rozyglitazonu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała	bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego (patrz Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)	
Reakcje anafilaktyczne	bardzo rzadko
Zaburzenia oka	
Obrzęk płamki żółtej	rzadko
Zaburzenia serca	
Zastoinowa niewydolność serca/obrzęk płuc	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby objawiające się głównie zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych ⁵	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz Zaburzenia układu immunologicznego)	
Obrzęk naczynioruchowy	bardzo rzadko
Reakcje skórne (np. pokrzywka, świąd, wysypka)	bardzo rzadko

⁵ Zgłaszano rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i niewydolności komórek wątroby. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło następnie do zgonu.

Metformina

Dane z badań klinicznych i dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Tabela 3 zawiera dane o działaniach niepożądanych przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Dane dotyczące częstości występowania opierają się na Charakterystyce Produktu Leczniczego dla krajów Wspólnoty Europejskiej.

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem metforminą na podstawie badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	
Objawy żołądkowo-jelitowe ⁶	bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	bardzo rzadko
Niedobór witaminy B12 ⁷	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Metaliczny smak w ustach	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby	bardzo rzadko
Zapalenie wątroby	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka	bardzo rzadko
Rumień	bardzo rzadko
Świąd	bardzo rzadko

⁶ Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, utrata apetytu występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

⁷ Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co jedynie w bardzo rzadkich przypadkach może być powodem klinicznie istotnego niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistości megaloblastycznej).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania preparatu AVANDAMET.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania rozyglitazonu u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na ochotnikach rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i był dobrze tolerowany.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Najbardziej skuteczną metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa, jednakże rozyglitazon silnie wiąże się z białkami i nie jest usuwany drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD03

AVANDAMET zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: maleinian rozyglitazonu, należący do grupy tiazolidynodionów i chlorowoderek metforminy, należący do grupy biguanidów. Tiazolidynodiony działają pierwotnie przez redukcję oporności na insulinę, a biguanidy działają pierwotnie przez zmniejszenie wytwarzania endogennej glukozy w wątrobie.

Rozyglitazon

Rozyglitazon jest selektywnym agonistą jądrowego receptora PPAR γ (aktywowany przez proliferatory peroksyosomów receptor gamma) i należy do leków przeciwhiperglykemicznych z grupy tiazolidynodionów. Zmniejsza glikemię poprzez zmniejszanie insulinooporności w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby.

Hipoglikemizujące działanie rozyglitazonu wykazano w licznych badaniach przeprowadzonych na modelach cukrzycy typu 2. u zwierząt. Dodatkowo rozyglitazon umożliwiał zachowanie czynności komórek β trzustki, czego dowodem jest zwiększenie całkowitej masy wysp trzustkowych i zawartości w nich insuliny, oraz zapobiegał rozwojowi hiperglykemii „z odbicia” w doświadczalnych modelach cukrzycy typu 2. u zwierząt. Rozyglitazon nie pobudzał trzustkowego wydzielania insuliny ani nie wywoływał hipoglykemii u myszy i szczurów. Główny metabolit (para-hydroksysiarcezan) charakteryzujący się wysokim powinowactwem do rozpuszczalnego ludzkiego receptora PPAR γ , wykazywał względnie silne działanie w teście oceny tolerancji glukozy u otyłych myszy. Znaczenie kliniczne tego spostrzeżenia nie zostało w pełni wyjaśnione.

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie hipoglikemizujące rozyglitazonu rozwija się stopniowo, a zbliżone do maksymalnego zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose - FPG) uzyskuje się po około 8 tygodniach leczenia. Poprawa kontroli glikemii jest związana ze zmniejszeniem glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku.

Podawanie rozyglitazonu wiązało się ze zwiększeniem masy ciała. W badaniach mechanistycznych wykazano, że zwiększenie masy ciała wynikało głównie z przyrostu podskórnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia ilości tłuszczu trzewnego i jego zawartości w wątrobie.

Zgodnie z mechanizmem działania rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą powodował zmniejszenie oporności na insulinę oraz poprawiał czynność komórek β trzustki. Poprawa kontroli glikemii wiązała się również ze znacznym zmniejszeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. W następstwie różnych, ale uzupełniających się mechanizmów działania, leczenie skojarzone rozyglitazonem z metforminą prowadziło do sumowania się wpływu tych leków na kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniach prowadzonych maksymalnie przez 3 lata, podawanie raz lub dwa razy na dobę rozyglitazonu w dwulekowej terapii doustnej z metforminą prowadziło do długotrwałej poprawy kontroli glikemii (FPG i HbA1c). Bardziej nasilone działanie hipoglikemizujące obserwowano u otyłych pacjentów. Nie prowadzono badań dotyczących końcowej oceny wyników stosowania rozyglitazonu, dlatego też nie wykazano odległych korzyści związanych z lepszą kontrolą glikemii pod wpływem rozyglitazonu.

Przeprowadzono badanie kliniczne z leczeniem w grupie kontrolnej (rozyglitazon w dawce do 8 mg na dobę lub metformina do 2000 mg na dobę), trwające 24 tygodnie, w którym uczestniczyło 197 dzieci (w wieku 10-17 lat) z cukrzycą typu 2. Poprawa wartości HbA1c w stosunku do wartości początkowych była znamienna statystycznie tylko w grupie otrzymującej metforminę. Nie wykazano równoważności rozyglitazonu w porównaniu z metforminą. Podczas leczenia rozyglitazonem dzieci nie stwierdzono nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania, w porównaniu z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania rozyglitazonu u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2. Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia u dzieci.

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial* - ADOPT) było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w

dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znacząco zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63% względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32% względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badanie RECORD (ang. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) było dużym (4447 pacjentów), otwartym, prospektywnym i kontrolowanym badaniem klinicznym (średni czas obserwacji 5,5 roku), w którym uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 nieskutecznie kontrolowaną leczeniem metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Pacjentów tych przydzielano losowo do grup, w których do terapii dołączano rozyglitazon lub metforminę albo pochodną sulfonilomocznika. Średni czas trwania cukrzycy u tych pacjentów wynosił około 7 lat. Weryfikowanym, pierwotnym punktem końcowym badania była hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem hospitalizacji z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Średnie dawki leków stosowanych na końcu badania przedstawiono w poniższej tabeli:

Przydzielone losowo leczenie†	Średnia (SD) dawka na końcu przydzielonej terapii
Rozyglitazon (z pochodną sulfonilomocznika lub metforminą)	6,7 (1,9) mg
Pochodna sulfonilomocznika (dodawana do metforminy)	
Glimepiryd*	3,6 (1,8) mg
Metformina (dodawana do pochodnej sulfonilomocznika)	1995,5 (682,6) mg

* Odpowiednie dawki innych pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamidu i gliklazidu), zapewniające podobną skuteczność (tj. połowa maksymalnej dawki dobowej).

† Pacjenci, którzy przyjmowali przydzielone leczenie w skojarzeniu z właściwie stosowanym leczeniem wcześniejszym, dla których zgromadzone dane mogły być poddane analizie.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod względem zmniejszania stężenia HbA_{1c}, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione stężenie HbA_{1c} względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14%, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonilomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17% ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik

ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przzerwano łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3% grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13% u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2% pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0% pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Metformina

Metformina jest biguanidem o aktywności przeciwhiperglikemicznej, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy. Nie stymuluje wydzielania insuliny i z tego powodu nie prowadzi do hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- przez redukowanie wątrobowej produkcji glukozy, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach, przez niewielkie podwyższenie wrażliwości na insulinę, poprawia obwodowy wychwyt i utylizację glukozy,
- przez opóźnianie jelitowej absorpcji glukozy.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntetazę glikogenu.

Metformina zwiększa wydolność transportu specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi niezależnie od wpływu na glikemię, metformina ma pozytywny wpływ na metabolizm lipidów. Zostało to wykazane przy zastosowaniu dawek terapeutycznych w kontrolowanych średnio okresowych i długookresowych badaniach klinicznych: metformina redukuje stężenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów.

Prospektywne randomizowane (UKPDS) badanie wykazało długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka, jakiegokolwiek zależnego od cukrzycy powikłania w grupie stosującej metforminę (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$, i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zależnej od cukrzycy śmiertelności: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$), i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$)
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

AVANDAMET

Wchłanianie

Nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic między charakterystyką absorpcji rozyglitazonu i metforminy z tabletek preparatu AVANDAMET i tych parametrów odpowiednio dla tabletek maleinianu rozyglitazonu i chlorowodoru metforminy.

Pokarm nie wpływał na AUC rozyglitazonu lub metforminy podczas podawania preparatu AVANDAMET zdrowym ochotnikom. W stanie po posiłku stwierdzono obniżenie C_{max} (22%

rozyglitazon i 15% metformina) i opóźnienie $t_{\max}$ (o około 1,5 h rozyglitazon i 0,5 h metformina). Te związane z pokarmem zmiany nie mają znaczenia klinicznego.

Poniższe stwierdzenia dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych preparatu AVANDAMET.

Rozyglitazon

Wchłanianie

Całkowita biodostępność rozyglitazonu po doustnym podaniu zarówno dawki 4 mg, jak i 8 mg wynosi około 99%. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 1 h po podaniu. W zakresie dawek terapeutycznych stężenia leku w osoczu są w przybliżeniu proporcjonalne do stosowanych dawek.

Podawanie rozyglitazonu z pokarmem nie wpływa na całkowitą ekspozycję na lek (AUC), chociaż stwierdzono niewielkie obniżenie $C_{\max}$ (o około 20-28%) i opóźnienie $t_{\max}$ (około 1,75 h) w porównaniu z podawaniem na czczo. Te niewielkie zmiany nie mają znaczenia klinicznego, dlatego podawanie rozyglitazonu może być całkowicie niezależne od spożywania posiłków. Podwyższone pH w żołądku nie wpływa na wchłanianie rozyglitazonu.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników wykazano, że całkowita objętość dystrybucji rozyglitazonu wynosi około 14 litrów. Stopień wiązania rozyglitazonu z białkami osocza jest wysoki (około 99,8%) i niezależny od stężenia lub wieku. Stopień wiązania głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) z białkami osocza jest bardzo wysoki (>99,99%).

Metabolizm

Metabolizm rozyglitazonu jest wydajny, rozyglitazon nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja i hydroksylacja, po których następuje sprzężenie z siarczanem i kwasem glukuronowym. Udział głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) w ogólnej przeciwhiperglikemicznej aktywności rozyglitazonu nie został u ludzi dokładnie poznany i nie można wykluczyć, że metabolit odgrywa rolę w działaniu leku. Nie ma to jednakże wpływu na bezpieczeństwo stosowania leku w docelowej populacji lub szczególnych populacjach, ponieważ zaburzenia czynności wątroby są przeciwwskazaniem, a w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyło wielu pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, z niewielkim udziałem CYP2C9.

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamienego hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) oraz słabo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (patrz punkt 4.5). Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

Całkowity osoczowy klirens rozyglitazonu wynosi około 3 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji - około 3-4 h. Nie ma danych wskazujących na to, że może dochodzić do niespodziewanej kumulacji rozyglitazonu w ustroju podczas podawania raz lub dwa razy na dobę. Główną drogą eliminacji jest wydalenie z moczem, przy czym około dwóch trzecich dawki jest eliminowane w ten sposób, natomiast z kałem wydalone jest około 25 % dawki. Żadna substancja czynna nie jest wydalana w postaci niezmienionej ani z moczem, ani z kałem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji znacznika radioaktywnego wynosi około 130 godzin, co oznacza, że eliminacja metabolitów jest bardzo powolna. Podczas wielokrotnego stosowania leku należy spodziewać się kumulacji jego metabolitów w osoczu, a zwłaszcza głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu), dla którego przewidywana jest kumulacja 8-krotna.

Szczególne populacje

Płeć: W zbiorczej analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Pacjenci w podeszłym wieku: W zbiorczej analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych nie stwierdzono, aby wiek miał istotny wpływ na farmakokinetykę rozyglitazonu.

Dzieci i młodzież: Analiza farmakokinetyki w populacji 96 pacjentów w wieku od 10 do 18 lat i z masą ciała od 35 kg do 178 kg pozwala przypuszczać, że średnie wartości CL/F (klirens całkowity/biodostępność) u dzieci i dorosłych są podobne. Indywidualne wartości CL/F w populacji dziecięcej zawierały się w takim samym zakresie, jak u osób dorosłych. Wydaje się, że wartości CL/F są niezależne od wieku, lecz w populacji dziecięcej zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z marskością wątroby, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B), wartości $C_{\max}$ i AUC niezwiązanego leku były 2 i 3 razy wyższe niż u zdrowych pacjentów. Międzyosobnicza zmienność była bardzo duża, obejmowała 7-krotną różnicę AUC niezwiązanego leku pomiędzy pacjentami.

Niewydolność nerek: Nie ma klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekłe dializowanych.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnej dawce metforminy, $t_{\max}$ jest osiągane w 2,5 h. Całkowita biodostępność metforminy w tabletkach 500 mg wynosi u zdrowych pacjentów około 50-60%. Po podaniu doustnym niezaabsorbowana frakcja wykrywana w stolcu wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym, absorpcja metforminy jest wysycalna i niekompletna. Uznaje się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa. W czasie stosowania zwykłych dawek i schematów dawkowania metforminy, stan stacjonarny stężenie jest osiągany w ciągu 24-48 h i wynosi zwykle mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekroczyło 4 µg/ml, nawet przy maksymalnych dawkach.

Pokarm zmniejsza stopień absorpcji i lekko opóźnia absorpcję metforminy. Po podaniu doustnym dawki 850 mg, o 40% zmniejszyło się maksymalne stężenie w osoczu, o 25% zmniejszyło się AUC i o 35 min wydłużył się czas występowania maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest znikome. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze od maksymalnego stężenia w osoczu i jest osiągane w podobnym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najpewniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia V_d zawarta była w przedziale 63–276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w stanie niezmienionym. Nie zidentyfikowano metabolitów u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, wskazując na to, że metformina jest wydalana drogą filtracji kłębkowej i wydzielania cewkowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 6,5 h. Kiedy czynność nerek jest zaburzona, klirens nerkowy jest obniżony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i w związku z tym okres połowicznej eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do wzrostu poziomów metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań na zwierzętach z jednoczesnym zastosowaniem produktów zawartych w preparacie AVANDAMET. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych oddzielnie z rozyglitazonem lub metforminą.

Rozyglitazon

U zwierząt doświadczalnych obserwowano następujące reakcje niepożądane, które mogą mieć znaczenie kliniczne: Zwiększenie całkowitej objętości osocza z jednoczesnym obniżeniem parametrów krwinek czerwonych oraz zwiększeniem masy mięśnia sercowego. Obserwowano również zwiększenie masy wątroby, aktywności ALAT (wyłącznie u psów) oraz ilości tkanki tłuszczowej. Podobne działania obserwowano podczas stosowania innych tiazolidynodionów.

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość, podawanie rozyglitazonu szczurom w połowie ciąży powiązane było z obumieraniem płodów oraz opóźnieniem rozwoju płodów. Ponadto rozyglitazon hamował syntezę estradiolu i progesteronu przez jajniki oraz zmniejszał stężenie tych hormonów, prowadząc tym samym do zaburzenia cykli rujowych i(lub) miesiączkowych i zaburzeń płodności (patrz punkt 4.4).

W badaniach przeprowadzonych na zwierzęcym modelu rodzinnej polipowatości gruczolakowej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP) podawanie rozyglitazonu w dawce 200 razy przekraczającej dawkę farmakologicznie czynną prowadziło do zwiększenia zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego. Znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane, jednakże w badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon przyczyniał się do zwiększonego różnicowania oraz cofania się zmian mutagennych w ludzkich komórkach raka okrężnicy. Ponadto nie wykazano genotoksyczności rozyglitazonu w zestawie badań *in vivo* i *in vitro*. Nie stwierdzono także występowania przypadków guzów jelita grubego w badaniach na zwierzętach, w których gryzoniom dwóch gatunków podawano rozyglitazon przez całe życie.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy nie wykazały specjalnych zagrożeń dla ludzi na podstawie tradycyjnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Glikolan sodowy skrobi
Hypromeloza (E464)
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Laktoza jednowodna
Powidon (E1201)
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Żółty tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/PVdC/aluminium). Opakowania po 28, 56, 112, 336 (3x112) i 360 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/001-003
EU/1/03/258/015
EU/1/03/258/019

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 października 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 2 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu rozyglitazonu) i 500 mg chlorowodoru metforminy (co odpowiada 390 mg wolnej metforminy).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka zawiera laktozę (około 11 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Bładoróżowe tabletki powlekane oznaczone „gsk” na jednej stronie i „2/500” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AVANDAMET wskazany jest do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, w szczególności pacjentów z nadwagą:

- nie uzyskujących właściwej kontroli glikemii podczas stosowania maksymalnych tolerowanych doustnych dawek samej metforminy.
- w trzylekowej terapii doustnej u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana mimo stosowania w dwulekowej terapii doustnej maksymalnych tolerowanych dawek metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem AVANDAMET zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4 mg/dobę rozyglitazonu plus 2000 mg/dobę chlorowodoru metforminy.

Dawka rozyglitazonu może być zwiększona do 8 mg/dobę po 8 tygodniach, jeżeli konieczna jest lepsza kontrola glikemii. Maksymalna zalecana dobową dawkę preparatu AVANDAMET wynosi 8 mg rozyglitazonu plus 2000 mg chlorowodoru metforminy.

Całkowitą dobową dawkę produktu leczniczego AVANDAMET należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Można rozważyć możliwość ustalenia dawki rozyglitazonu (dodanego do optymalnej dawki metforminy) przed zmianą leczenia na stosowanie preparatu AVANDAMET.

Kiedy jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć zamianę monoterapii metforminą na leczenie preparatem AVANDAMET.

Przyjmowanie preparatu AVANDAMET z jedzeniem lub tuż po jedzeniu może zmniejszyć objawy żołądkowo-jelitowe związane z metforminą.

Trzylekowa terapia doustna (rozyglitazon, metformina i pochodna sulfonilomocznika) - patrz punkt 4.4

- Pacjenci otrzymujący metforminę i pochodną sulfonilomocznika: w razie potrzeby można rozpocząć podawanie preparatu AVANDAMET w postaci zawierającej rozyglitazon w dawce 4 mg/dobę oraz dotychczas stosowaną dawkę metforminy. Podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę należy zachować ostrożność i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Pacjenci, u których już stosowana jest trzylekowa terapia doustna: w razie potrzeby preparatem AVANDAMET można zastąpić rozyglitazon i metforminę w dotychczas stosowanych dawkach.

Jeśli lekarz uzna to za właściwe, w celu uproszczenia terapii można zastosować AVANDAMET zastępując nim dotychczasowe dawki rozyglitazonu i metforminy stosowane w dwulekowej lub trzylekowej terapii doustnej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, a pacjenci w podeszłym wieku mają tendencję do osłabienia czynności nerek, należy regularnie monitorować czynność nerek u pacjentów w podeszłym wieku stosujących AVANDAMET (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie należy stosować preparatu AVANDAMET u pacjentów z niewydolnością nerek lub z zaburzeniami czynności nerek tzn. stężeniem kreatyniny w surowicy $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet i/lub klirens kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania preparatu AVANDAMET u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

AVANDAMET jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na rozyglitazon, chlorowodorek metforminy lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (stopień I do IV wg New York Heart Association - NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może prowadzić do hipoksji tkankowej, taką jak:
 - niewydolność krążenia lub niewydolność oddechowa
 - świeży zawał mięśnia sercowego
 - wstrząs
- zaburzeniami czynności wątroby
- ostrym zatruciem alkoholem, alkoholizmem (patrz punkt 4.4)
- cukrzycową kwasicią ketonową lub cukrzycowym stanem przedśpiączkowym
- niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek tzn. stężenie kreatyniny w surowicy $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet i/lub klirens kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.4).
- ostrymi stanami, które mogą wpłynąć na czynność nerek, takimi jak:
 - odwodnienie
 - ostre zakażenie
 - wstrząs
 - donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych (patrz punkt 4.4).
- laktacją.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale poważne metaboliczne powikłanie, które może wystąpić na skutek kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów stosujących metforminę wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą ze znaczną niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej może i powinna być zmniejszana przez ocenę innych związanych z nią czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby i stany związane z hipoksją.

Rozpoznanie:

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się kwasicą dusznością, bólem brzucha i hipotermią z następującą śpiączką. Laboratoryjnymi cechami diagnostycznymi są: obniżone pH krwi, poziomy mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l i zwiększona luka anionowa oraz stosunek mleczan/pirogronian. Jeśli podejrzewa się kwasicę metaboliczną, należy zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym i poddać pacjenta natychmiastowej hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, należy regularnie określać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej jeden raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z poziomami kreatyniny w górnych granicach normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

Oslabienie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dochodzić do upośledzenia czynności nerek, na przykład podczas rozpoczynania leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego, albo podczas rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała, będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę, lecz także pochodne sulfonilomocznika, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Podawanie preparatu AVANDAMET należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

Stosowanie preparatu AVANDAMET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania płynów i niewydolności serca (patrz punkt 4.8). Decyzję o rozpoczęciu stosowania preparatu AVANDAMET w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika powinno poprzedzać rozważenie alternatywnych sposobów leczenia. Zalecane jest bardziej wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta, jeśli AVANDAMET jest stosowany jednocześnie z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika.

Niewydolność krążenia występowała również częściej u pacjentów z niewydolnością krążenia w wywiadzie; obrzęki i niewydolność krążenia występowały także częściej u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność u osób w wieku powyżej 75 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące tej grupy pacjentów. Ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne, insulina oraz rozyglitazon mogą powodować zatrzymanie płynów, jednoczesne podawanie tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęków.

Leczenie skojarzone z insuliną

U pacjentów, którzy podczas badań klinicznych otrzymywali rozyglitazon w skojarzeniu z insuliną stwierdzono zwiększoną częstość występowania niewydolności serca. Stosowanie insuliny, jak i rozyglitazonu powoduje zatrzymanie płynów; jednocześnie stosowanie obu leków może zwiększać ryzyko obrzęków, jak również ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Dodawanie insuliny do prowadzonej terapii rozyglitazonem powinno być stosowane tylko w wyjątkowych przypadkach i zawsze pod ścisłym nadzorem.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Retrospektywna analiza danych zebranych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych wykazała, że leczenie rozyglitazonem może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego. Jednakże oceniane łącznie, wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego, są niejednoznaczne (patrz punkt 4.8). Dane z badań klinicznych, dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i/lub chorobą tętnic obwodowych, są ograniczone. Dlatego też w ramach środków ostrożności nie zaleca się stosowania rozyglitazonu w tych grupach, zwłaszcza u pacjentów z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

Pacjenci z OZW nie uczestniczyli w kontrolowanych badaniach klinicznych z rozyglitazonem. Ze względu na potencjalne wystąpienie niewydolności serca u tych pacjentów nie należy rozpoczynać leczenia rozyglitazonem u osób z ostrym incydem wieńcowym, zaś leczenie wcześniej rozpoczęte należy przerwać w ostrej fazie choroby (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie czynności wątroby

Od czasu wprowadzenia rozyglitazonu do obrotu rzadko zgłaszano wystąpienie zaburzeń czynności komórek wątrobowych (patrz punkt 4.8). Doświadczenie w stosowaniu rozyglitazonu u osób ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność AlAT większa 2,5 raza niż górna granica normy) jest ograniczone. Z tego powodu u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia preparatem AVANDAMET należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych, a następnie kontrolować ją okresowo oceniając stan kliniczny. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatem AVANDAMET u pacjentów z początkowo zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność AlAT większa 2,5 raza niż górna granica normy) albo innymi objawami choroby wątroby. Jeżeli w czasie leczenia preparatem AVANDAMET aktywność AlAT jest większa trzy razy niż górna granica normy, należy jak najszybciej oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli aktywność AlAT 3 razy większa niż górna granica normy utrzymuje się, należy przerwać leczenie. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak: z niewyjaśnionej przyczyny nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, jadłowstręt i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję co do kontynuowania leczenia preparatem AVANDAMET należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, oczekując na wyniki badań laboratoryjnych. Jeżeli stwierdza się wystąpienie żółtaczki, lek należy odstawić.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również rozyglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem rozyglitazonu i obrzękiem plamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk plamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem stwierdzano zależne od dawki zwiększenie masy ciała, które było większe, jeśli lek stosowano w skojarzeniu z insuliną. Z tego względu masę ciała należy ściśle monitorować, ponieważ jej zwiększenie może być spowodowane zatrzymaniem płynów, które z kolei może wiązać się z niewydolnością serca.

Niedokrwistość

Leczenie rozyglitazonem wiąże się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U pacjentów z małym stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości podczas leczenia preparatem AVANDAMET.

Hipoglikemia

Pacjenci otrzymujący AVANDAMET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną mogą być narażeni na zależną od dawki hipoglikemię. Może być wówczas konieczne wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta i zmniejszenie dawki stosowanego jednocześnie leku.

Chirurgia

Ze względu na to, że AVANDAMET zawiera chlorowodorek metforminy, lek należy odstawić na 48 godzin przed planowaną operacją ze znieczuleniem ogólnym i nie należy zazwyczaj stosować go ponownie wcześniej niż 48 godzin po jej zakończeniu.

Stosowanie jodowych środków kontrastowych

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Dlatego, ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy, należy zaprzestać leczenia preparatem AVANDAMET przed lub w czasie badania i nie stosować go ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia kości

W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet (patrz punkt 4.8). Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych. U kobiet zwiększoną częstość tych incydentów stwierdzono po pierwszym roku terapii oraz w czasie długotrwałego leczenia. U pacjentów leczonych rozyglitazonem, w szczególności u kobiet, należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Inne środki ostrożności

Kobiety w wieku przedmenopauzalnym otrzymywały rozyglitazon podczas badań klinicznych. Mimo iż w badaniach przedklinicznych stwierdzono zachwianie równowagi hormonalnej (patrz punkt 5.3), nie zaobserwowano jednak istotnych działań niepożądanych związanych z zaburzeniami miesiączkowania. W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę. Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6).

Ze względu na właściwości farmakokinetyczne rozyglitazonu, należy zachować ostrożność stosując AVANDAMET jednocześnie z inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorami CYP2C8 (np. ryfampicyna) - patrz punkt 4.5. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne metforminy należy również zachować ostrożność stosując AVANDAMET z produktami leczniczymi o właściwościach kationów (np. cymetydyna), które są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki preparatu AVANDAMET w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dotychczasową dietę z odpowiednim schematem przyjmowania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem jej wartości energetycznej

Należy regularnie przeprowadzać rutynowe badania laboratoryjne oceniające przebieg cukrzycy.

Tabletki preparatu AVANDAMET zawierają laktozę i dlatego nie należy ich stosować u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami związanymi z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem Lapp laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono formalnych badań interakcji dla preparatu AVANDAMET, jednakże jednocześnie leczenie substancjami czynnymi u pacjentów w badaniach klinicznych i w szerokim zastosowaniu klinicznym nie wykazało nieoczekiwanych interakcji. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje na temat substancji czynnych (rozyglitazon i metformina).

Istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej w ostrym zatruciu alkoholem (szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby) ze względu na zawartość metforminy jako substancji czynnej preparatu AVANDAMET (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożycia alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Produkty lecznicze o własnościach kationów, które są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (np. cymetydyna), mogą wchodzić w interakcje z metforminą, wynikające z konkurencji o dostęp do wspólnego układu transportującego w cewkach nerkowych. W badaniu przeprowadzonym u siedmiu zdrowych ochotników wykazano, że stosowanie cymetydyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie ekspozycji na metforminę (AUC) o 50% i wartości C_{max} o 81%. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationów, wydanych w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, należy ściśle monitorować glikemię oraz rozważyć dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.4).

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, natomiast CYP2C9 stanowi jedynie jego dodatkową ścieżkę metaboliczną.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z gemfibrozylem (inhibitor CYP2C8) prowadziło do dwukrotnego zwiększenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka niepożądanych reakcji zależnych od dawki, może być konieczne zmniejszenie dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z ryfampicyną (induktor CYP2C8) prowadziło do 66% zmniejszenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty dziurawca) mogą również mieć wpływ na ekspozycję na rozyglitazon. Może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z substratami lub inhibitorami CYP2C9.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu i innych doustnych leków przeciwhiperglikemicznych takich jak glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania rozyglitazonu z digoksyną, substratem CYP2C9 – warfaryną, substratami CYP3A4 - nifedypiną, etynyloestradiolem czy noretyndronem.

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych może prowadzić do niewydolności nerek, co powoduje kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Należy zaprzestać stosowania metforminy przed lub w czasie badania i nie stosować jej ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku.

Łączenie leków wymagające zachowania środków ostrożności

Glukokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), beta-2 agoniści i diuretyki mają własną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować poziom glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować

dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących stosowania preparatu AVANDAMET w czasie ciąży i karmienia piersią.

Istnieją dane wskazujące na to, że rozyglitazon przenika przez barierę łożyskową u ludzi; jego obecność stwierdzano w tkankach płodu. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rozyglitazonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu AVANDAMET nie wolno stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę lub jest w ciąży należy zaprzestać leczenia preparatem AVANDAMET, chyba że spodziewana korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Zarówno rozyglitazon jak i metformina zostały wykryte w mleku badanych zwierząt. Nie wiadomo, czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie produktu leczniczego. Z tego powodu preparatu AVANDAMET nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

AVANDAMET nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Opisane poniżej działania niepożądane przedstawiono dla poszczególnych substancji czynnych, wchodzących w skład preparatu AVANDAMET. Działanie niepożądane leku leku złożonego opisano jedynie wówczas, jeśli nie było zgłaszane dla poszczególnych substancji lub jeśli występowało z częstością większą, niż opisywano w przypadku poszczególnych składników preparatu.

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstości definiowane są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$, w tym pojedyncze przypadki).

AVANDAMET

Wyniki badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby potwierdzają, że profil bezpieczeństwa rozyglitazonu i metforminy stosowanych w leczeniu skojarzonym jest podobny do profilu działań niepożądanych obu tych produktów leczniczych, rozpatrywanego łącznie. Potwierdzają to również dane, dotyczące preparatu AVANDAMET.

Dane z badań klinicznych (dodawanie insuliny do leczenia preparatem AVANDAMET)

W jednym badaniu (n=322), w którym do leczenia preparatem AVANDAMET dodawano insulinę, nie stwierdzono nowych działań niepożądanych, w porównaniu do tych, które stwierdzano podczas leczenia preparatem AVANDAMET lub stosowania rozyglitazonu w terapii skojarzonej.

Tym niemniej, ryzyko zarówno zatrzymania płynów, jak i hipoglikemii zwiększało się, gdy AVANDAMET stosowano w skojarzeniu z insuliną.

Rozyglitazon

Dane z badań klinicznych

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów.

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych, sporządzoną na podstawie przeglądu badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 5000 pacjentów leczonych rozyglitazonem. Dla każdego z układów narządowych działania niepożądane przedstawiono wg zmniejszającej się częstości ich występowania w monoterapii rozyglitazonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych stwierdzonych podczas badań klinicznych, w których stosowano rozyglitazon

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia		
	Rozyglitazon w monoterapii	Rozyglitazon z metforminą	Rozyglitazon z metforminą i pochodną sulfonilomocznika
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	często	często	często
Granulocytopenia			często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hipercholesterolemia ¹	często	często	często
Hipertrójglicerydemia	często		
Hiperlipidemia	często	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często	często
Zwiększenie łaknienia	często		
Hipoglikemia		często	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy*		często	
Bóle głowy*			często
Zaburzenia serca			
Niewydolność serca ²		często	często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często	często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaparcia	często	często	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Złamania kości ⁴	często	często	
Bóle mięśniowe*			często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęki	często	często	bardzo często

*Kategorię częstości występowania tych działań niepożądanych w grupach pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych określono jako „często”.

¹ Hipercholesterolemię zgłaszano u do 5,3% pacjentów otrzymujących rozyglitazon (w monoterapii, dwulekowej lub trzylekowej terapii doustnej). Podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego było związane ze zwiększeniem stężenia zarówno LDL jak i HDL, jednakże stosunek stężenia całkowitego cholesterolu do HDL nie ulegał zmianie lub ulegał poprawie w trakcie badań długotrwałych. Ogólnie zwiększenie tych stężeń było łagodne do umiarkowanego i zwykle nie wymagało przerwania leczenia.

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca w trakcie trzylekowej terapii doustnej wynosiła 1,4% w głównym badaniu prowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby, w porównaniu do 0,4% w dwulekowej terapii metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika. Częstość występowania niewydolności serca

podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4%, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1%.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA I-II, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badania klinicznego, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4% pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5% pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

³ Podczas retrospektywnej analizy danych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych, całkowita częstość występowania zdarzeń typowych dla niedokrwienia serca była większa u pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,00%) niż w grupach kontrolnych, w których stosowano inne leki lub placebo (1,53%) [Współczynnik ryzyka (HR) 1,30 (1,004 – 1,69 z przedziałem ufności (CI) 95%)]. Ryzyko było zwiększone, gdy rozyglitazon dodawano do terapii insuliną oraz u pacjentów przyjmujących azotany z powodu rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. W aktualizacji tej retrospektywnej analizy uwzględniono wyniki kolejnych dziesięciu badań, które spełniały odpowiednie kryteria, lecz w czasie tworzenia pierwotnego opracowania były niedostępne. Całkowita częstość incydentów typowych dla niedokrwienia mięśnia sercowego w grupach pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,21%) nie różniła się w sposób statystycznie znamienne od grup, w których stosowano inne schematy leczenia lub placebo (2,08%) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. W prospektywnym badaniu oceniającym wpływ terapii na układ sercowo-naczyniowy (średni czas obserwacji 5,5 roku), częstość występowania incydentów, będących pierwotnym punktem końcowym, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność hospitalizacji, była podobna u pacjentów otrzymujących rozyglitazon i w grupie pacjentów otrzymujących inne aktywne leczenie [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. W dwóch innych długoterminowych, prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych (9620 pacjentów, czas trwania każdego z badań >3 lat), w których porównywano rozyglitazon z niektórymi innymi zarejestrowanymi, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub placebo, nie potwierdzono ani nie wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

⁴ W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet. W badaniu, w którym stosowano monoterapię, częstość występowania złamań u kobiet przyjmujących rozyglitazon wynosiła 9,3% (2,7 na 100 pacjento-lat) vs 5,1% (1,5 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej metforminą lub 3,5% (1,3 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej glibenklamidem. W innym długoterminowym badaniu stwierdzono zwiększenie częstości złamań kości u osób przyjmujących rozyglitazon w terapii skojarzonej w porównaniu do aktywnego leczenia w grupie kontrolnej [8,3% vs 5,3%, współczynnik ryzyka 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. U kobiet ryzyko złamań w porównaniu z grupą kontrolną [11,5% vs 6,3%, współczynnik ryzyka 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)] okazało się większe niż u mężczyzn w porównaniu z grupą kontrolną [5,3% vs 4,3%, współczynnik ryzyka 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. W celu określenia, czy w dłuższej obserwacji zwiększone jest ryzyko złamań kości u mężczyzn, konieczne są dodatkowe dane. Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT, trzykrotnie większej, niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2%) i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5% metformina i (lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych wynosiła < 1,5% w każdej z badanych grup i była porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu rozyglitazonu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała	bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego (patrz Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)	
Reakcje anafilaktyczne	bardzo rzadko
Zaburzenia oka	
Obrzęk płamki żółtej	rzadko
Zaburzenia serca	
Zastoinowa niewydolność serca/obrzęk płuc	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby objawiające się głównie zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych ⁵	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz Zaburzenia układu immunologicznego)	
Obrzęk naczynioruchowy	bardzo rzadko
Reakcje skórne (np. pokrzywka, świąd, wysypka)	bardzo rzadko

⁵ Zgłaszano rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i niewydolności komórek wątroby. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło następnie do zgonu.

Metformina

Dane z badań klinicznych i dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Tabela 3 zawiera dane o działaniach niepożądanych przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Dane dotyczące częstości występowania opierają się na Charakterystyce Produktu Leczniczego dla krajów Wspólnoty Europejskiej.

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem metforminą na podstawie badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	
Objawy żołądkowo-jelitowe ⁶	bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	bardzo rzadko
Niedobór witaminy B12 ⁷	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Metaliczny smak w ustach	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby	bardzo rzadko
Zapalenie wątroby	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka	bardzo rzadko
Rumień	bardzo rzadko
Świąd	bardzo rzadko

⁶ Objawy żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, utrata apetytu występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

⁷ Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co jedynie w bardzo rzadkich przypadkach może być powodem klinicznie istotnego niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistości megaloblastycznej).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania preparatu AVANDAMET.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania rozyglitazonu u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na ochotnikach rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i był dobrze tolerowany.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Najbardziej skuteczną metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa, jednakże rozyglitazon silnie wiąże się z białkami i nie jest usuwany drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD03

AVANDAMET zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: maleinian rozyglitazonu, należący do grupy tiazolidynodionów i chlorowodorek metforminy, należący do grupy biguanidów. Tiazolidynodiony działają pierwotnie przez redukcję oporności na insulinę, a biguanidy działają pierwotnie przez zmniejszenie wytwarzania endogennej glukozy w wątrobie.

Rozyglitazon

Rozyglitazon jest selektywnym agonistą jądrowego receptora PPAR γ (aktywowany przez proliferatory peroksyosomów receptor gamma) i należy do leków przeciwhiperglykemicznych z grupy tiazolidynodionów. Zmniejsza glikemię poprzez zmniejszanie insulinooporności w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby.

Hipoglikemizujące działanie rozyglitazonu wykazano w licznych badaniach przeprowadzonych na modelach cukrzycy typu 2 u zwierząt. Dodatkowo rozyglitazon umożliwiał zachowanie czynności komórek β trzustki, czego dowodem jest zwiększenie całkowitej masy wysp trzustkowych i zawartości w nich insuliny, oraz zapobiegał rozwojowi hiperglykemii „z odbicia” w doświadczalnych modelach cukrzycy typu 2 u zwierząt. Rozyglitazon nie pobudzał trzustkowego wydzielania insuliny ani nie wywoływał hipoglykemii u myszy i szczurów. Główny metabolit (para-hydroksysiarcezan) charakteryzujący się wysokim powinowactwem do rozpuszczalnego ludzkiego receptora PPAR γ , wykazywał względnie silne działanie w teście oceny tolerancji glukozy u otyłych myszy. Znaczenie kliniczne tego spostrzeżenia nie zostało w pełni wyjaśnione.

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie hipoglikemizujące rozyglitazonu rozwija się stopniowo, a zbliżone do maksymalnego zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose - FPG) uzyskuje się po około 8 tygodniach leczenia. Poprawa kontroli glikemii jest związana ze zmniejszeniem glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku.

Podawanie rozyglitazonu wiązało się ze zwiększeniem masy ciała. W badaniach mechanistycznych wykazano, że zwiększenie masy ciała wynikało głównie z przyrostu podskórnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia ilości tłuszczu trzewnego i jego zawartości w wątrobie.

Zgodnie z mechanizmem działania rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą powodował zmniejszenie oporności na insulinę oraz poprawiał czynność komórek β trzustki. Poprawa kontroli glikemii wiązała się również ze znacznym zmniejszeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. W następstwie różnych, ale uzupełniających się mechanizmów działania, leczenie skojarzone rozyglitazonem z metforminą prowadziło do sumowania się wpływu tych leków na kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniach prowadzonych maksymalnie przez 3 lata, podawanie raz lub dwa razy na dobę rozyglitazonu w dwulekowej terapii doustnej z metforminą prowadziło do długotrwałej poprawy kontroli glikemii (FPG i HbA1c). Bardziej nasilone działanie hipoglikemizujące obserwowano u otyłych pacjentów. Nie prowadzono badań dotyczących końcowej oceny wyników stosowania rozyglitazonu, dlatego też nie wykazano odległych korzyści związanych z lepszą kontrolą glikemii pod wpływem rozyglitazonu.

Przeprowadzono badanie kliniczne z leczeniem w grupie kontrolnej (rozyglitazon w dawce do 8 mg na dobę lub metformina do 2000 mg na dobę), trwające 24 tygodnie, w którym uczestniczyło 197 dzieci (w wieku 10-17 lat) z cukrzycą typu 2. Poprawa wartości HbA1c w stosunku do wartości początkowych była znamienna statystycznie tylko w grupie otrzymującej metforminę. Nie wykazano równoważności rozyglitazonu w porównaniu z metforminą. Podczas leczenia rozyglitazonem dzieci nie stwierdzono nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania, w porównaniu z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania rozyglitazonu u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2. Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia u dzieci.

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial* - ADOPT) było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w

dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znacząco zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63% względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32% względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badanie RECORD (ang. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) było dużym (4447 pacjentów), otwartym, prospektywnym i kontrolowanym badaniem klinicznym (średni czas obserwacji 5,5 roku), w którym uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 nieskutecznie kontrolowaną leczeniem metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Pacjentów tych przydzielano losowo do grup, w których do terapii dołączano rozyglitazon lub metforminę albo pochodną sulfonilomocznika. Średni czas trwania cukrzycy u tych pacjentów wynosił około 7 lat. Weryfikowanym, pierwotnym punktem końcowym badania była hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem hospitalizacji z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Średnie dawki leków stosowanych na końcu badania przedstawiono w poniższej tabeli:

Przydzielone losowo leczenie†	Średnia (SD) dawka na końcu przydzielonej terapii
Rozyglitazon (z pochodną sulfonilomocznika lub metforminą)	6,7 (1,9) mg
Pochodna sulfonilomocznika (dodawana do metforminy)	
Glimepiryd*	3,6 (1,8) mg
Metformina (dodawana do pochodnej sulfonilomocznika)	1995,5 (682,6) mg

* Odpowiednie dawki innych pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamidu i gliklazynu), zapewniające podobną skuteczność (tj. połowa maksymalnej dawki dobowej).

† Pacjenci, którzy przyjmowali przydzielone leczenie w skojarzeniu z właściwie stosowanym leczeniem wcześniejszym, dla których zgromadzone dane mogły być poddane analizie.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod względem zmniejszania stężenia HbA_{1c}, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione stężenie HbA_{1c} względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14%, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonilomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17% ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik

ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przetrwało łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3% grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13% u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2% pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0% pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Metformina

Metformina jest biguanidem o aktywności przeciwhiperglikemicznej, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy. Nie stymuluje wydzielania insuliny i z tego powodu nie prowadzi do hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- przez redukcję wątrobowej produkcji glukozy, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach, przez niewielkie podwyższenie wrażliwości na insulinę, poprawia obwodowy wychwyt i utylizację glukozy,
- przez opóźnianie jelitowej absorpcji glukozy.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntetazę glikogenu.

Metformina zwiększa wydolność transportu specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi niezależnie od wpływu na glikemię, metformina ma pozytywny wpływ na metabolizm lipidów. Zostało to wykazane przy zastosowaniu dawek terapeutycznych w kontrolowanych średnio- i długookresowych badaniach klinicznych: metformina redukuje stężenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów.

Prospektywne randomizowane (UKPDS) badanie wykazało długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka, jakiegokolwiek zależnego od cukrzycy powikłania w grupie stosującej metforminę (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$, i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zależnej od cukrzycy śmiertelności: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$), i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$)
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

AVANDAMET

Wchłanianie

Nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic między charakterystyką absorpcji rozyglitazonu i metforminy z tabletek preparatu AVANDAMET i tych parametrów odpowiednio dla tabletek maleinianu rozyglitazonu i chlorowodoru metforminy.

Pokarm nie wpływał na AUC rozyglitazonu lub metforminy podczas podawania preparatu AVANDAMET zdrowym ochotnikom. W stanie po posiłku stwierdzono obniżenie C_{max} (22%

rozyglitazon i 15% metformina) i opóźnienie $t_{\max}$ (o około 1,5 h rozyglitazon i 0,5 h metformina). Te związane z pokarmem zmiany nie mają znaczenia klinicznego.

Poniższe stwierdzenia dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych preparatu AVANDAMET.

Rozyglitazon

Wchłanianie

Całkowita biodostępność rozyglitazonu po doustnym podaniu zarówno dawki 4 mg, jak i 8 mg wynosi około 99%. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 1 h po podaniu. W zakresie dawek terapeutycznych stężenia leku w osoczu są w przybliżeniu proporcjonalne do stosowanych dawek.

Podawanie rozyglitazonu z pokarmem nie wpływa na całkowitą ekspozycję na lek (AUC), chociaż stwierdzono niewielkie obniżenie $C_{\max}$ (o około 20-28%) i opóźnienie $t_{\max}$ (około 1,75 h) w porównaniu z podawaniem na czczo. Te niewielkie zmiany nie mają znaczenia klinicznego, dlatego podawanie rozyglitazonu może być całkowicie niezależne od spożywania posiłków. Podwyższone pH w żołądku nie wpływa na wchłanianie rozyglitazonu.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników wykazano, że całkowita objętość dystrybucji rozyglitazonu wynosi około 14 litrów. Stopień wiązania rozyglitazonu z białkami osocza jest wysoki (około 99,8%) i niezależny od stężenia lub wieku. Stopień wiązania głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) z białkami osocza jest bardzo wysoki (>99,99%).

Metabolizm

Metabolizm rozyglitazonu jest wydajny, rozyglitazon nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja i hydroksylacja, po których następuje sprzężenie z siarczanem i kwasem glukuronowym. Udział głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) w ogólnej przeciwhiperglikemicznej aktywności rozyglitazonu nie został u ludzi dokładnie poznany i nie można wykluczyć, że metabolit odgrywa rolę w działaniu leku. Nie ma to jednakże wpływu na bezpieczeństwo stosowania leku w docelowej populacji lub szczególnych populacjach, ponieważ zaburzenia czynności wątroby są przeciwwskazaniem, a w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyło wielu pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, z niewielkim udziałem CYP2C9.

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamienego hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) oraz słabo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (patrz punkt 4.5). Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

Całkowity osoczowy klirens rozyglitazonu wynosi około 3 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji - około 3-4 h. Nie ma danych wskazujących na to, że może dochodzić do niespodziewanej kumulacji rozyglitazonu w ustroju podczas podawania raz lub dwa razy na dobę. Główną drogą eliminacji jest wydalenie z moczem, przy czym około dwóch trzecich dawki jest eliminowane w ten sposób, natomiast z kałem wydalone jest około 25 % dawki. Żadna substancja czynna nie jest wydalana w postaci niezmienionej ani z moczem, ani z kałem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji znacznika radioaktywnego wynosi około 130 godzin, co oznacza, że eliminacja metabolitów jest bardzo powolna. Podczas wielokrotnego stosowania leku należy spodziewać się kumulacji jego metabolitów w osoczu, a zwłaszcza głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu), dla którego przewidywana jest kumulacja 8-krotna.

Szczególne populacje

Płeć: W zbiorczej analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Pacjenci w podeszłym wieku: W zbiorczej analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych nie stwierdzono, aby wiek miał istotny wpływ na farmakokinetykę rozyglitazonu.

Dzieci i młodzież: Analiza farmakokinetyki w populacji 96 pacjentów w wieku od 10 do 18 lat i z masą ciała od 35 kg do 178 kg pozwala przypuszczać, że średnie wartości CL/F (klirens całkowity/biodostępność) u dzieci i dorosłych są podobne. Indywidualne wartości CL/F w populacji dziecięcej zawierały się w takim samym zakresie, jak u osób dorosłych. Wydaje się, że wartości CL/F są niezależne od wieku, lecz w populacji dziecięcej zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z marskością wątroby, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B), wartości $C_{\max}$ i AUC niezwiązanego leku były 2 i 3 razy wyższe niż u zdrowych pacjentów. Międzyosobnicza zmienność była bardzo duża, obejmowała 7-krotną różnicę AUC niezwiązanego leku pomiędzy pacjentami.

Niewydolność nerek: Nie ma klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekłe dializowanych.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnej dawce metforminy, $t_{\max}$ jest osiągane w 2,5 h. Całkowita biodostępność metforminy w tabletkach 500 mg wynosi u zdrowych pacjentów około 50-60%. Po podaniu doustnym niezaabsorbowana frakcja wykrywana w stolcu wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym, absorpcja metforminy jest wysycalna i niekompletna. Uznaje się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa. W czasie stosowania zwykłych dawek i schematów dawkowania metforminy, stan stacjonarny stężeń jest osiągany w ciągu 24-48 h i wynosi zwykle mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekroczyło 4 µg/ml, nawet przy maksymalnych dawkach.

Pokarm zmniejsza stopień absorpcji i lekko opóźnia absorpcję metforminy. Po podaniu doustnym dawki 850 mg, o 40% zmniejszyło się maksymalne stężenie w osoczu, o 25% zmniejszyło się AUC i o 35 min wydłużył się czas występowania maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest znikome. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze od maksymalnego stężenia w osoczu i jest osiągane w podobnym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najpewniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia V_d zawarta była w przedziale 63–276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w stanie niezmienionym. Nie zidentyfikowano metabolitów u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, wskazując na to, że metformina jest wydalana drogą filtracji kłębkowej i wydzielania cewkowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 6,5 h. Kiedy czynność nerek jest zaburzona, klirens nerkowy jest obniżony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i w związku z tym okres połowicznej eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do wzrostu poziomów metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań na zwierzętach z jednoczesnym zastosowaniem produktów zawartych w preparacie AVANDAMET. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych oddzielnie z rozyglitazonem lub metforminą.

Rozyglitazon

U zwierząt doświadczalnych obserwowano następujące reakcje niepożądane, które mogą mieć znaczenie kliniczne: Zwiększenie całkowitej objętości osocza z jednoczesnym obniżeniem parametrów krwinek czerwonych oraz zwiększeniem masy mięśnia sercowego. Obserwowano również zwiększenie masy wątroby, aktywności ALAT (wyłącznie u psów) oraz ilości tkanki tłuszczowej. Podobne działania obserwowano podczas stosowania innych tiazolidynodionów.

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość, podawanie rozyglitazonu szczurom w połowie ciąży powiązane było z obumieraniem płodów oraz opóźnieniem rozwoju płodów. Ponadto rozyglitazon hamował syntezę estradiolu i progesteronu przez jajniki oraz zmniejszał stężenie tych hormonów, prowadząc tym samym do zaburzenia cykli rujowych i(lub) miesiączkowych i zaburzeń płodności (patrz punkt 4.4).

W badaniach przeprowadzonych na zwierzęcym modelu rodzinnej polipowatości gruczolakowej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP) podawanie rozyglitazonu w dawce 200 razy przekraczającej dawkę farmakologicznie czynną prowadziło do zwiększenia zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego. Znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane, jednakże w badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon przyczyniał się do zwiększonego różnicowania oraz cofania się zmian mutagennych w ludzkich komórkach raka okrężnicy. Ponadto nie wykazano genotoksyczności rozyglitazonu w zestawie badań *in vivo* i *in vitro*. Nie stwierdzono także występowania przypadków guzów jelita grubego w badaniach na zwierzętach, w których gryzoniom dwóch gatunków podawano rozyglitazon przez całe życie.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy nie wykazały specjalnych zagrożeń dla ludzi na podstawie tradycyjnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Glikolan sodowy skrobi
Hypromeloza (E464)
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Laktoza jednowodna
Powidon (E1201)
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/PVdC/aluminium). Opakowania po 28, 56, 112, 336 (3x112) i 360 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 października 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 2 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu rozyglitazonu) i 1000 mg chlorowodoru metforminy (co odpowiada 780 mg wolnej metforminy).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka zawiera laktozę (około 11 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte tabletki powlekane oznaczone „gsk” na jednej stronie i „2/1000” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AVANDAMET wskazany jest do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, w szczególności pacjentów z nadwagą:

- nie uzyskujących właściwej kontroli glikemii podczas stosowania maksymalnych tolerowanych doustnych dawek samej metforminy.
- w trzylekowej terapii doustnej u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana mimo stosowania w dwulekowej terapii doustnej maksymalnych tolerowanych dawek metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla różnych schematów dawkowania dostępny jest preparat AVANDAMET o odpowiedniej mocy.

Leczenie preparatem AVANDAMET zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4 mg/dobę rozyglitazonu plus 2000 mg/dobę chlorowodoru metforminy.

Dawka rozyglitazonu może być zwiększona do 8 mg/dobę po 8 tygodniach, jeżeli konieczna jest lepsza kontrola glikemii. Maksymalna zalecana dobową dawkę preparatu AVANDAMET wynosi 8 mg rozyglitazonu plus 2000 mg chlorowodoru metforminy.

Całkowitą dobową dawkę produktu leczniczego AVANDAMET należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Można rozważyć możliwość ustalenia dawki rozyglitazonu (dodanego do optymalnej dawki metforminy) przed zmianą leczenia na stosowanie preparatu AVANDAMET.

Kiedy jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć zamianę monoterapii metforminą na leczenie preparatem AVANDAMET.

Przyjmowanie preparatu AVANDAMET z jedzeniem lub tuż po jedzeniu może zmniejszyć objawy żołądkowo-jelitowe związane z metforminą.

Trzylekowa terapia doustna (rozyglitazon, metformina i pochodna sulfonilomocznika) - patrz punkt 4.4

- Pacjenci otrzymujący metforminę i pochodną sulfonilomocznika: w razie potrzeby można rozpocząć podawanie preparatu AVANDAMET w postaci zawierającej rozyglitazon w dawce 4 mg/dobę oraz dotychczas stosowaną dawkę metforminy. Podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę należy zachować ostrożność i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Pacjenci, u których już stosowana jest trzylekowa terapia doustna: w razie potrzeby preparatem AVANDAMET można zastąpić rozyglitazon i metforminę w dotychczas stosowanych dawkach.

Jeśli lekarz uzna to za właściwe, w celu uproszczenia terapii można zastosować AVANDAMET zastępując nim dotychczasowe dawki rozyglitazonu i metforminy stosowane w dwulekowej lub trzylekowej terapii doustnej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, a pacjenci w podeszłym wieku mają tendencję do osłabienia czynności nerek, należy regularnie monitorować czynność nerek u pacjentów w podeszłym wieku stosujących AVANDAMET (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie należy stosować preparatu AVANDAMET u pacjentów z niewydolnością nerek lub z zaburzeniami czynności nerek tzn. stężeniem kreatyniny w surowicy $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet i/lub kliresem kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania preparatu AVANDAMET u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

AVANDAMET jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na rozyglitazon, chlorowodorek metforminy lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (stopień I do IV wg New York Heart Association - NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może prowadzić do hipoksji tkankowej, taką jak:
 - niewydolność krążenia lub niewydolność oddechowa
 - świeży zawał mięśnia sercowego
 - wstrząs
- zaburzeniami czynności wątroby
- ostrym zatruciem alkoholem, alkoholizmem (patrz punkt 4.4)
- cukrzycową kwasicią ketonową lub cukrzycowym stanem przedśpiączkowym
- niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek tzn. stężenie kreatyniny w surowicy $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet i/lub klirens kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.4).
- ostrymi stanami, które mogą wpłynąć na czynność nerek, takimi jak:
 - odwodnienie
 - ostre zakażenie
 - wstrząs

- donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych (patrz punkt 4.4).
- laktacją.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale poważne metaboliczne powikłanie, które może wystąpić na skutek kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów stosujących metforminę wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą ze znaczną niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej może i powinna być zmniejszana przez ocenę innych związanych z nią czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby i stany związane z hipoksją.

Rozpoznanie:

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się kwasicą dusznością, bólem brzucha i hipotermią z następczą śpiączką. Laboratoryjnymi cechami diagnostycznymi są: obniżone pH krwi, poziomy mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l i zwiększona luka anionowa oraz stosunek mleczan/pirogronian. Jeśli podejrzewa się kwasicę metaboliczną, należy zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym i poddać pacjenta natychmiastowej hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, należy regularnie określać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej jeden raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z poziomami kreatyniny w górnych granicach normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

Oslabienie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dochodzić do upośledzenia czynności nerek, na przykład podczas rozpoczynania leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego, albo podczas rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała, będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę, lecz także pochodne sulfonilomocznika, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Podawanie preparatu AVANDAMET należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

Stosowanie preparatu AVANDAMET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania płynów i niewydolności serca (patrz punkt 4.8). Decyzję o rozpoczęciu stosowania preparatu AVANDAMET w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika powinno poprzedzać rozważenie alternatywnych sposobów leczenia. Zalecane jest bardziej wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta, jeśli AVANDAMET jest stosowany jednocześnie z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika.

Niewydolność krążenia występowała również częściej u pacjentów z niewydolnością krążenia w wywiadzie; obrzęki i niewydolność krążenia występowały także częściej u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność u osób w wieku powyżej 75 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące tej grupy pacjentów. Ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne, insulina oraz rozyglitazon mogą powodować

zatrzymanie płynów, jednocześnie podawanie tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęków.

Leczenie skojarzone z insuliną

U pacjentów, którzy podczas badań klinicznych otrzymywali rozyglitazon w skojarzeniu z insuliną stwierdzono zwiększoną częstość występowania niewydolności serca. Stosowanie insuliny, jak i rozyglitazonu powoduje zatrzymanie płynów; jednocześnie stosowanie obu leków może zwiększać ryzyko obrzęków, jak również ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Dodawanie insuliny do prowadzonej terapii rozyglitazonem powinno być stosowane tylko w wyjątkowych przypadkach i zawsze pod ścisłym nadzorem.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Retrospektywna analiza danych zebranych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych wykazała, że leczenie rozyglitazonem może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego. Jednakże oceniane łącznie, wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego, są niejednoznaczne (patrz punkt 4.8). Dane z badań klinicznych, dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i/lub chorobą tętnic obwodowych, są ograniczone. Dlatego też w ramach środków ostrożności nie zaleca się stosowania rozyglitazonu w tych grupach, zwłaszcza u pacjentów z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

Pacjenci z OZW nie uczestniczyli w kontrolowanych badaniach klinicznych z rozyglitazonem. Ze względu na potencjalne wystąpienie niewydolności serca u tych pacjentów nie należy rozpoczynać leczenia rozyglitazonem u osób z ostrym incydentem wieńcowym, zaś leczenie wcześniej rozpoczęte należy przerwać w ostrej fazie choroby (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie czynności wątroby

Od czasu wprowadzenia rozyglitazonu do obrotu rzadko zgłaszano wystąpienie zaburzeń czynności komórek wątrobowych (patrz punkt 4.8). Doświadczenie w stosowaniu rozyglitazonu u osób ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność ALAT większa 2,5 raza niż górna granica normy) jest ograniczone. Z tego powodu u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia preparatem AVANDAMET należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych, a następnie kontrolować ją okresowo oceniając stan kliniczny. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatem AVANDAMET u pacjentów z początkowo zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność ALAT większa 2,5 raza niż górna granica normy) albo innymi objawami choroby wątroby. Jeżeli w czasie leczenia preparatem AVANDAMET aktywność ALAT jest większa trzy razy niż górna granica normy, należy jak najszybciej oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli aktywność ALAT 3 razy większa niż górna granica normy utrzymuje się, należy przerwać leczenie. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak: z niewyjaśnionej przyczyny nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, jadłowstręt i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję co do kontynuowania leczenia preparatem AVANDAMET należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, oczekując na wyniki badań laboratoryjnych. Jeżeli stwierdza się wystąpienie żółtaczki, lek należy odstawić.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również rozyglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem rozyglitazonu i obrzękiem plamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk plamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem stwierdzano zależne od dawki zwiększenie masy ciała, które było większe, jeśli lek stosowano w skojarzeniu z insuliną. Z tego względu masę ciała należy

ściśle monitorować, ponieważ jej zwiększenie może być spowodowane zatrzymaniem płynów, które z kolei może wiązać się z niewydolnością serca.

Niedokrwistość

Leczenie rozyglitazonem wiąże się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U pacjentów z małym stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości podczas leczenia preparatem AVANDAMET.

Hipoglikemia

Pacjenci otrzymujący AVANDAMET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną mogą być narażeni na zależną od dawki hipoglikemię. Może być wówczas konieczne wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta i zmniejszenie dawki stosowanego jednocześnie leku.

Chirurgia

Ze względu na to, że AVANDAMET zawiera chlorowodorek metforminy, lek należy odstawić na 48 godzin przed planowaną operacją ze znieczuleniem ogólnym i nie należy zazwyczaj stosować go ponownie wcześniej niż 48 godzin po jej zakończeniu.

Stosowanie jodowych środków kontrastowych

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Dlatego, ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy, należy zaprzestać leczenia preparatem AVANDAMET przed lub w czasie badania i nie stosować go ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia kości

W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet (patrz punkt 4.8). Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych. U kobiet zwiększoną częstość tych incydentów stwierdzono po pierwszym roku terapii oraz w czasie długotrwałego leczenia. U pacjentów leczonych rozyglitazonem, w szczególności u kobiet, należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Inne środki ostrożności

Kobiety w wieku przedmenopauzalnym otrzymywały rozyglitazon podczas badań klinicznych. Mimo iż w badaniach przedklinicznych stwierdzono zachwianie równowagi hormonalnej (patrz punkt 5.3), nie zaobserwowano jednak istotnych działań niepożądanych związanych z zaburzeniami miesiączkowania. W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę. Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6).

Ze względu na właściwości farmakokinetyczne rozyglitazonu, należy zachować ostrożność stosując AVANDAMET jednocześnie z inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorami CYP2C8 (np. ryfampicyna) - patrz punkt 4.5. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne metforminy należy również zachować ostrożność stosując AVANDAMET z produktami leczniczymi o właściwościach kationów (np. cymetydyna), które są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki preparatu AVANDAMET w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy).

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dotychczasową dietę z odpowiednim schematem przyjmowania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem jej wartości energetycznej

Należy regularnie przeprowadzać rutynowe badania laboratoryjne oceniające przebieg cukrzycy.

Tabletki preparatu AVANDAMET zawierają laktozę i dlatego nie należy ich stosować u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami związanymi z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem Lapp laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono formalnych badań interakcji dla preparatu AVANDAMET, jednakże jednocześnie leczenie substancjami czynnymi u pacjentów w badaniach klinicznych i w szerokim zastosowaniu klinicznym nie wykazało nieoczekiwanych interakcji. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje na temat substancji czynnych (rozyglitazon i metformina).

Istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej w ostrym zatruciu alkoholem (szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby) ze względu na zawartość metforminy jako substancji czynnej preparatu AVANDAMET (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożycia alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Produkty lecznicze o własnościach kationów, które są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (np. cymetydyna), mogą wchodzić w interakcje z metforminą, wynikające z konkurencji o dostęp do wspólnego układu transportującego w cewkach nerkowych. W badaniu przeprowadzonym u siedmiu zdrowych ochotników wykazano, że stosowanie cymetydyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie ekspozycji na metforminę (AUC) o 50% i wartości C_{max} o 81%. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationów, wydanych w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, należy ściśle monitorować glikemię oraz rozważyć dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.4).

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, natomiast CYP2C9 stanowi jedynie jego dodatkową ścieżkę metaboliczną.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z gemfibrozylem (inhibitor CYP2C8) prowadziło do dwukrotnego zwiększenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka niepożądanych reakcji zależnych od dawki, może być konieczne zmniejszenie dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z ryfampicyną (induktor CYP2C8) prowadziło do 66% zmniejszenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty dziurawca) mogą również mieć wpływ na ekspozycję na rozyglitazon. Może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z substratami lub inhibitorami CYP2C9.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu i innych doustnych leków przeciwhiperglikemicznych takich jak glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania rozyglitazonu z digoksyną, substratem CYP2C9 – warfaryną, substratami CYP3A4 - nifedypiną, etynyloestradiolem czy noretynndronem.

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych może prowadzić do niewydolności nerek, co powoduje kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Należy zaprzestać stosowania metforminy przed lub w czasie badania i nie stosować jej ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku.

Łączenie leków wymagające zachowania środków ostrożności

Glukokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), beta-2 agoniści i diuretyki mają własną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować poziom glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących stosowania preparatu AVANDAMET w czasie ciąży i karmienia piersią.

Istnieją dane wskazujące na to, że rozyglitazon przenika przez barierę łożyskową u ludzi, jego obecność stwierdzano w tkankach płodu. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rozyglitazonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu AVANDAMET nie wolno stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę lub jest w ciąży należy zaprzestać leczenia preparatem AVANDAMET, chyba że spodziewana korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Zarówno rozyglitazon jak i metformina zostały wykryte w mleku badanych zwierząt. Nie wiadomo, czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie produktu leczniczego. Z tego powodu preparatu AVANDAMET nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

AVANDAMET nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Opisane poniżej działania niepożądane przedstawiono dla poszczególnych substancji czynnych, wchodzących w skład preparatu AVANDAMET. Działanie niepożądane leku złożonego opisano jedynie wówczas, jeśli nie było zgłaszane dla poszczególnych substancji lub jeśli występowało z częstością większą, niż opisywano w przypadku poszczególnych składników preparatu.

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstości definiowane są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

AVANDAMET

Wyniki badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby potwierdzają, że profil bezpieczeństwa rozyglitazonu i metforminy stosowanych w leczeniu skojarzonym jest podobny do profilu działań

niepożądanych obu tych produktów leczniczych, rozpatrywanego łącznie. Potwierdzają to również dane, dotyczące preparatu AVANDAMET.

Dane z badań klinicznych (dodawanie insuliny do leczenia preparatem AVANDAMET)

W jednym badaniu (n=322), w którym do leczenia preparatem AVANDAMET dodawano insulinę, nie stwierdzono nowych działań niepożądanych, w porównaniu do tych, które stwierdzano podczas leczenia preparatem AVANDAMET lub stosowania rozyglitazonu w terapii skojarzonej.

Tym niemniej, ryzyko zarówno zatrzymania płynów, jak i hipoglikemii zwiększało się, gdy AVANDAMET stosowano w skojarzeniu z insuliną.

Rozyglitazon

Dane z badań klinicznych

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorii częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów.

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych, sporządzoną na podstawie przeglądu badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 5000 pacjentów leczonych rozyglitazonem. Dla każdego z układów i narządów działania niepożądane przedstawiono wg zmniejszającej się częstości ich występowania w monoterapii rozyglitazonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych stwierdzonych podczas badań klinicznych, w których stosowano rozyglitazon

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia		
	Rozyglitazon w monoterapii	Rozyglitazon z metforminą	Rozyglitazon z metforminą i pochodną sulfonilomocznika
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	często	często	często
Granulocytopenia			często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hipercholesterolemia ¹	często	często	często
Hipertrójglicerydemia	często		
Hiperlipidemia	często	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często	często
Zwiększenie łaknienia	często		
Hipoglikemia		często	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy*		często	
Bóle głowy*			często
Zaburzenia serca			
Niewydolność serca ²		często	często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często	często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaparcia	często	często	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Złamania kości ⁴	często	często	
Bóle mięśniowe*			często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęki	często	często	bardzo często

*Kategorię częstości występowania tych działań niepożądanych w grupach pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych określono jako „często”.

¹ Hipercholesterolemię zgłaszano u do 5,3% pacjentów otrzymujących rozyglitazon (w monoterapii, dwulekowej lub trzylekowej terapii doustnej). Podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego było związane ze zwiększeniem stężenia zarówno LDL jak i HDL, jednakże stosunek stężenia całkowitego cholesterolu do HDL nie ulegał zmianie lub ulegał poprawie w trakcie badań długotrwałych. Ogólnie zwiększenie tych stężeń było łagodne do umiarkowanego i zwykle nie wymagało przerwania leczenia.

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca w trakcie trzylekowej terapii doustnej wynosiła 1,4% w głównym badaniu prowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby, w porównaniu do 0,4% w dwulekowej terapii metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika. Częstość występowania niewydolności serca

podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4%, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1%.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA I-II, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badaniu klinicznym, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4% pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5% pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

³ Podczas retrospektywnej analizy danych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych, całkowita częstość występowania zdarzeń typowych dla niedokrwienia serca była większa u pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,00%) niż w grupach kontrolnych, w których stosowano inne leki lub placebo (1,53%) [Współczynnik ryzyka (HR) 1,30 (1,004 – 1,69 z przedziałem ufności (CI) 95%)]. Ryzyko było zwiększone, gdy rozyglitazon dodawano do terapii insuliną oraz u pacjentów przyjmujących azotany z powodu rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. W aktualizacji tej retrospektywnej analizy uwzględniono wyniki kolejnych dziesięciu badań, które spełniały odpowiednie kryteria, lecz w czasie tworzenia pierwotnego opracowania były niedostępne. Całkowita częstość incydentów typowych dla niedokrwienia mięśnia sercowego w grupach pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,21%) nie różniła się w sposób statystycznie znamienne od grup, w których stosowano inne schematy leczenia lub placebo (2,08%) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. W prospektywnym badaniu oceniającym wpływ terapii na układ sercowo-naczyniowy (średni czas obserwacji 5,5 roku), częstość występowania incydentów, będących pierwotnym punktem końcowym, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność hospitalizacji, była podobna u pacjentów otrzymujących rozyglitazon i w grupie pacjentów otrzymujących inne aktywne leczenie [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. W dwóch innych długoterminowych, prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych (9620 pacjentów, czas trwania każdego z badań >3 lat), w których porównywano rozyglitazon z niektórymi innymi zarejestrowanymi, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub placebo, nie potwierdzono ani nie wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

⁴ W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet. W badaniu, w którym stosowano monoterapię, częstość występowania złamań u kobiet przyjmujących rozyglitazon wynosiła 9,3% (2,7 na 100 pacjento-lat) vs 5,1% (1,5 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej metforminą lub 3,5% (1,3 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej glibenklamidem. W innym długoterminowym badaniu stwierdzono zwiększenie częstości złamań kości u osób przyjmujących rozyglitazon w terapii skojarzonej w porównaniu do aktywnego leczenia w grupie kontrolnej [8,3% vs 5,3%, współczynnik ryzyka 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. U kobiet ryzyko złamań w porównaniu z grupą kontrolną [11,5% vs 6,3%, współczynnik ryzyka 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)] okazało się większe niż u mężczyzn w porównaniu z grupą kontrolną [5,3% vs 4,3%, współczynnik ryzyka 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. W celu określenia, czy w dłuższej obserwacji zwiększone jest ryzyko złamań kości u mężczyzn, konieczne są dodatkowe dane. Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT, trzykrotnie większej, niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2%) i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5% metformina i (lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych wynosiła < 1,5% w każdej z badanych grup i była porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu rozyglitazonu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała	bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego (patrz Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)	
Reakcje anafilaktyczne	bardzo rzadko
Zaburzenia oka	
Obrzęk płamki żółtej	rzadko
Zaburzenia serca	
Zastoinowa niewydolność serca/obrzęk płuc	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby objawiające się głównie zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych ⁵	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz Zaburzenia układu immunologicznego)	
Obrzęk naczynioruchowy	bardzo rzadko
Reakcje skórne (np. pokrzywka, świąd, wysypka)	bardzo rzadko

⁵ Zgłaszano rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i niewydolności komórek wątroby. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło następnie do zgonu.

Metformina

Dane z badań klinicznych i dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Tabela 3 zawiera dane o działaniach niepożądanych przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Dane dotyczące częstości występowania opierają się na Charakterystyce Produktu Leczniczego dla krajów Wspólnoty Europejskiej.

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem metforminą na podstawie badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	
Objawy żołądkowo-jelitowe ⁶	bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	bardzo rzadko
Niedobór witaminy B12 ⁷	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Metaliczny smak w ustach	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby	bardzo rzadko
Zapalenie wątroby	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka	bardzo rzadko
Rumień	bardzo rzadko
Świąd	bardzo rzadko

⁶ Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, utrata apetytu występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

⁷ Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co jedynie w bardzo rzadkich przypadkach może być powodem klinicznie istotnego niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistości megaloblastycznej).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania preparatu AVANDAMET.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania rozyglitazonu u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na ochotnikach rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i był dobrze tolerowany.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Najbardziej skuteczną metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa, jednakże rozyglitazon silnie wiąże się z białkami i nie jest usuwany drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD03

AVANDAMET zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: maleinian rozyglitazonu, należący do grupy tiazolidynodionów i chlorowodorek metforminy, należący do grupy biguanidów. Tiazolidynodiony działają pierwotnie przez redukcję oporności na insulinę, a biguanidy działają pierwotnie przez zmniejszenie wytwarzania endogennej glukozy w wątrobie.

Rozyglitazon

Rozyglitazon jest selektywnym agonistą jądrowego receptora PPAR γ (aktywowany przez proliferatory peroksyosomów receptor gamma) i należy do leków przeciwhiperglykemicznych z grupy tiazolidynodionów. Zmniejsza glikemię poprzez zmniejszanie insulinooporności w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby.

Hipoglikemizujące działanie rozyglitazonu wykazano w licznych badaniach przeprowadzonych na modelach cukrzycy typu 2. u zwierząt. Dodatkowo rozyglitazon umożliwiał zachowanie czynności komórek β trzustki, czego dowodem jest zwiększenie całkowitej masy wysp trzustkowych i zawartości w nich insuliny, oraz zapobiegał rozwojowi hiperglykemii „z odbicia” w doświadczalnych modelach cukrzycy typu 2. u zwierząt. Rozyglitazon nie pobudzał trzustkowego wydzielania insuliny ani nie wywoływał hipoglykemii u myszy i szczurów. Główny metabolit (para-hydroksysiarcezan) charakteryzujący się wysokim powinowactwem do rozpuszczalnego ludzkiego receptora PPAR γ , wykazywał względnie silne działanie w teście oceny tolerancji glukozy u otyłych myszy. Znaczenie kliniczne tego spostrzeżenia nie zostało w pełni wyjaśnione.

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie hipoglikemizujące rozyglitazonu rozwija się stopniowo, a zbliżone do maksymalnego zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose - FPG) uzyskuje się po około 8 tygodniach leczenia. Poprawa kontroli glikemii jest związana ze zmniejszeniem glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku.

Podawanie rozyglitazonu wiązało się ze zwiększeniem masy ciała. W badaniach mechanistycznych wykazano, że zwiększenie masy ciała wynikało głównie z przyrostu podskórnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia ilości tłuszczu trzewnego i jego zawartości w wątrobie.

Zgodnie z mechanizmem działania rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą powodował zmniejszenie oporności na insulinę oraz poprawiał czynność komórek β trzustki. Poprawa kontroli glikemii wiązała się również ze znacznym zmniejszeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. W następstwie różnych, ale uzupełniających się mechanizmów działania, leczenie skojarzone rozyglitazonem z metforminą prowadziło do sumowania się wpływu tych leków na kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniach prowadzonych maksymalnie przez 3 lata, podawanie raz lub dwa razy na dobę rozyglitazonu w dwulekowej terapii doustnej z metforminą prowadziło do długotrwałej poprawy kontroli glikemii (FPG i HbA1c). Bardziej nasilone działanie hipoglikemizujące obserwowano u otyłych pacjentów. Nie prowadzono badań dotyczących końcowej oceny wyników stosowania rozyglitazonu, dlatego też nie wykazano odległych korzyści związanych z lepszą kontrolą glikemii pod wpływem rozyglitazonu.

Przeprowadzono badanie kliniczne z leczeniem w grupie kontrolnej (rozyglitazon w dawce do 8 mg na dobę lub metformina do 2000 mg na dobę), trwające 24 tygodnie, w którym uczestniczyło 197 dzieci (w wieku 10-17 lat) z cukrzycą typu 2. Poprawa wartości HbA1c w stosunku do wartości początkowych była znamienna statystycznie tylko w grupie otrzymującej metforminę. Nie wykazano równoważności rozyglitazonu w porównaniu z metforminą. Podczas leczenia rozyglitazonem dzieci nie stwierdzono nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania, w porównaniu z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania rozyglitazonu u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2. Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia u dzieci.

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial* - ADOPT) było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w

dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znacząco zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63% względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32% względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badanie RECORD (ang. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) było dużym (4447 pacjentów), otwartym, prospektywnym i kontrolowanym badaniem klinicznym (średni czas obserwacji 5,5 roku), w którym uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 nieskutecznie kontrolowaną leczeniem metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Pacjentów tych przydzielano losowo do grup, w których do terapii dołączano rozyglitazon lub metforminę albo pochodną sulfonilomocznika. Średni czas trwania cukrzycy u tych pacjentów wynosił około 7 lat. Weryfikowanym, pierwotnym punktem końcowym badania była hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem hospitalizacji z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Średnie dawki leków stosowanych na końcu badania przedstawiono w poniższej tabeli:

Przydzielone losowo leczenie†	Średnia (SD) dawka na końcu przydzielonej terapii
Rozyglitazon (z pochodną sulfonilomocznika lub metforminą)	6,7 (1,9) mg
Pochodna sulfonilomocznika (dodawana do metforminy)	
Glimepiryd*	3,6 (1,8) mg
Metformina (dodawana do pochodnej sulfonilomocznika)	1995,5 (682,6) mg

* Odpowiednie dawki innych pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamidu i gliklazynu), zapewniające podobną skuteczność (tj. połowa maksymalnej dawki dobowej).

† Pacjenci, którzy przyjmowali przydzielone leczenie w skojarzeniu z właściwie stosowanym leczeniem wcześniejszym, dla których zgromadzone dane mogły być poddane analizie.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod względem zmniejszania stężenia HbA_{1c}, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione stężenie HbA_{1c} względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14%, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonilomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17% ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik

ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przetrwało łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3% grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13% u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2% pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0% pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Metformina

Metformina jest biguanidem o aktywności przeciwhiperglikemicznej, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy. Nie stymuluje wydzielania insuliny i z tego powodu nie prowadzi do hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- przez redukowanie wątrobowej produkcji glukozy, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach, przez niewielkie podwyższenie wrażliwości na insulinę, poprawia obwodowy wychwyt i utylizację glukozy,
- przez opóźnianie jelitowej absorpcji glukozy.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntetazę glikogenu.

Metformina zwiększa wydolność transportu specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi niezależnie od wpływu na glikemię, metformina ma pozytywny wpływ na metabolizm lipidów. Zostało to wykazane przy zastosowaniu dawek terapeutycznych w kontrolowanych średnio okresowych i długookresowych badaniach klinicznych: metformina redukuje stężenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów.

Prospektywne randomizowane (UKPDS) badanie wykazało długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka, jakiegokolwiek zależnego od cukrzycy powikłania w grupie stosującej metforminę (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$, i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zależnej od cukrzycy śmiertelności: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$), i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$)
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

AVANDAMET

Wchłanianie:

Nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic między charakterystyką absorpcji rozyglitazonu i metforminy z tabletek preparatu AVANDAMET i tych parametrów odpowiednio dla tabletek maleinianu rozyglitazonu i chlorowodoru metforminy.

Pokarm nie wpływał na AUC rozyglitazonu lub metforminy podczas podawania preparatu AVANDAMET zdrowym ochotnikom. W stanie po posiłku stwierdzono obniżenie C_{max} (22%

rozyglitazon i 15% metformina) i opóźnienie $t_{\max}$ (o około 1,5 h rozyglitazon i 0,5 h metformina). Te związane z pokarmem zmiany nie mają znaczenia klinicznego.

Poniższe stwierdzenia dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych preparatu AVANDAMET.

Rozyglitazon

Wchłanianie

Całkowita biodostępność rozyglitazonu po doustnym podaniu zarówno dawki 4 mg, jak i 8 mg wynosi około 99%. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 1 h po podaniu. W zakresie dawek terapeutycznych stężenia leku w osoczu są w przybliżeniu proporcjonalne do stosowanych dawek.

Podawanie rozyglitazonu z pokarmem nie wpływa na całkowitą ekspozycję na lek (AUC), chociaż stwierdzono niewielkie obniżenie $C_{\max}$ (o około 20-28%) i opóźnienie $t_{\max}$ (około 1,75 h) w porównaniu z podawaniem na czczo. Te niewielkie zmiany nie mają znaczenia klinicznego, dlatego podawanie rozyglitazonu może być całkowicie niezależne od spożywania posiłków. Podwyższone pH w żołądku nie wpływa na wchłanianie rozyglitazonu.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników wykazano, że całkowita objętość dystrybucji rozyglitazonu wynosi około 14 litrów. Stopień wiązania rozyglitazonu z białkami osocza jest wysoki (około 99,8%) i niezależny od stężenia lub wieku. Stopień wiązania głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) z białkami osocza jest bardzo wysoki (>99,99%).

Metabolizm

Metabolizm rozyglitazonu jest wydajny, rozyglitazon nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja i hydroksylacja, po których następuje sprzężenie z siarczanem i kwasem glukuronowym. Udział głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) w ogólnej przeciwhiperglikemicznej aktywności rozyglitazonu nie został u ludzi dokładnie poznany i nie można wykluczyć, że metabolit odgrywa rolę w działaniu leku. Nie ma to jednakże wpływu na bezpieczeństwo stosowania leku w docelowej populacji lub szczególnych populacjach, ponieważ zaburzenia czynności wątroby są przeciwwskazaniem, a w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyło wielu pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, z niewielkim udziałem CYP2C9.

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamienego hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) oraz słabo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (patrz punkt 4.5). Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

Całkowity osoczowy klirens rozyglitazonu wynosi około 3 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji - około 3-4 h. Nie ma danych wskazujących na to, że może dochodzić do niespodziewanej kumulacji rozyglitazonu w ustroju podczas podawania raz lub dwa razy na dobę. Główną drogą eliminacji jest wydalenie z moczem, przy czym około dwóch trzecich dawki jest eliminowane w ten sposób, natomiast z kałem wydalone jest około 25 % dawki. Żadna substancja czynna nie jest wydalana w postaci niezmienionej ani z moczem, ani z kałem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji znacznika radioaktywnego wynosi około 130 godzin, co oznacza, że eliminacja metabolitów jest bardzo powolna. Podczas wielokrotnego stosowania leku należy spodziewać się kumulacji jego metabolitów w osoczu, a zwłaszcza głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu), dla którego przewidywana jest kumulacja 8-krotna.

Szczególne populacje

Płeć: W zbiorczej analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Pacjenci w podeszłym wieku: W zbiorczej analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych nie stwierdzono, aby wiek miał istotny wpływ na farmakokinetykę rozyglitazonu.

Dzieci i młodzież: Analiza farmakokinetyki w populacji 96 pacjentów w wieku od 10 do 18 lat i z masą ciała od 35 kg do 178 kg pozwala przypuszczać, że średnie wartości CL/F (klirens całkowity/biodostępność) u dzieci i dorosłych są podobne. Indywidualne wartości CL/F w populacji dziecięcej zawierały się w takim samym zakresie, jak u osób dorosłych. Wydaje się, że wartości CL/F są niezależne od wieku, lecz w populacji dziecięcej zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z marskością wątroby, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B), wartości $C_{\max}$ i AUC niezwiązanego leku były 2 i 3 razy wyższe niż u zdrowych pacjentów. Międzyosobnicza zmienność była bardzo duża, obejmowała 7-krotną różnicę AUC niezwiązanego leku pomiędzy pacjentami.

Niewydolność nerek: Nie ma klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekłe dializowanych.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnej dawce metforminy, $t_{\max}$ jest osiągane w 2,5 h. Całkowita biodostępność metforminy w tabletkach 500 mg wynosi u zdrowych pacjentów około 50-60%. Po podaniu doustnym niezaabsorbowana frakcja wykrywana w stolcu wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym, absorpcja metforminy jest wysycalna i niekompletna. Uznaje się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa. W czasie stosowania zwykłych dawek i schematów dawkowania metforminy, stan stacjonarny stężeń jest osiągany w ciągu 24-48 h i wynosi zwykle mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekroczyło 4 µg/ml, nawet przy maksymalnych dawkach.

Pokarm zmniejsza stopień absorpcji i lekko opóźnia absorpcję metforminy. Po podaniu doustnym dawki 850 mg, o 40% zmniejszyło się maksymalne stężenie w osoczu, o 25% zmniejszyło się AUC i o 35 min wydłużył się czas występowania maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest znikome. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze od maksymalnego stężenia w osoczu i jest osiągane w podobnym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najpewniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia V_d zawarta była w przedziale 63–276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w stanie niezmienionym. Nie zidentyfikowano metabolitów u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, wskazując na to, że metformina jest wydalana drogą filtracji kłębkowej i wydzielania cewkowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 6,5 h. Kiedy czynność nerek jest zaburzona, klirens nerkowy jest obniżony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i w związku z tym okres połowicznej eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do wzrostu poziomów metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań na zwierzętach z jednoczesnym zastosowaniem produktów zawartych w preparacie AVANDAMET. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych oddzielnie z rozyglitazonem lub metforminą.

Rozyglitazon

U zwierząt doświadczalnych obserwowano następujące reakcje niepożądane, które mogą mieć znaczenie kliniczne: Zwiększenie całkowitej objętości osocza z jednoczesnym obniżeniem parametrów krwinek czerwonych oraz zwiększeniem masy mięśnia sercowego. Obserwowano również zwiększenie masy wątroby, aktywności ALAT (wyłącznie u psów) oraz ilości tkanki tłuszczowej. Podobne działania obserwowano podczas stosowania innych tiazolidynodionów.

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość, podawanie rozyglitazonu szczurom w połowie ciąży powiązane było z obumieraniem płodów oraz opóźnieniem rozwoju płodów. Ponadto rozyglitazon hamował syntezę estradiolu i progesteronu przez jajniki oraz zmniejszał stężenie tych hormonów, prowadząc tym samym do zaburzenia cykli rujowych i(lub) miesiączkowych i zaburzeń płodności (patrz punkt 4.4).

W badaniach przeprowadzonych na zwierzęcym modelu rodzinnej polipowatości gruczolakowej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP) podawanie rozyglitazonu w dawce 200 razy przekraczającej dawkę farmakologicznie czynną prowadziło do zwiększenia zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego. Znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane, jednakże w badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon przyczyniał się do zwiększonego różnicowania oraz cofania się zmian mutagennych w ludzkich komórkach raka okrężnicy. Ponadto nie wykazano genotoksyczności rozyglitazonu w zestawie badań *in vivo* i *in vitro*. Nie stwierdzono także występowania przypadków guzów jelita grubego w badaniach na zwierzętach, w których gryzoniom dwóch gatunków podawano rozyglitazon przez całe życie.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy nie wykazały specjalnych zagrożeń dla ludzi na podstawie tradycyjnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Glikolan sodowy skrobi
Hypromeloza (E464)
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Laktoza jednowodna
Powidon (E1201)
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Żółty tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/PVdC/aluminium). Opakowania po 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) i 180 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 października 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 4 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu rozyglitazonu) i 1000 mg chlorowodoru metforminy (co odpowiada 780 mg wolnej metforminy).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka zawiera laktozę (około 23 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe tabletki powlekane oznaczone „gsk” na jednej stronie i „4/1000” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AVANDAMET wskazany jest do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, w szczególności pacjentów z nadwagą:

- nie uzyskujących właściwej kontroli glikemii podczas stosowania maksymalnych tolerowanych doustnych dawek samej metforminy.
- w trzylekowej terapii doustnej u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana mimo stosowania w dwulekowej terapii doustnej maksymalnych tolerowanych dawek metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla różnych schematów dawkowania dostępny jest preparat AVANDAMET o odpowiedniej mocy.

Leczenie preparatem AVANDAMET zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4 mg/dobę rozyglitazonu plus 2000 mg/dobę chlorowodoru metforminy.

Dawka rozyglitazonu może być zwiększona do 8 mg/dobę po 8 tygodniach, jeżeli konieczna jest lepsza kontrola glikemii. Maksymalna zalecana dobową dawkę preparatu AVANDAMET wynosi 8 mg rozyglitazonu plus 2000 mg chlorowodoru metforminy.

Całkowitą dobową dawkę produktu leczniczego AVANDAMET należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Można rozważyć możliwość ustalenia dawki rozyglitazonu (dodanego do optymalnej dawki metforminy) przed zmianą leczenia na stosowanie preparatu AVANDAMET.

Kiedy jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć zamianę monoterapii metforminą na leczenie preparatem AVANDAMET.

Przyjmowanie preparatu AVANDAMET z jedzeniem lub tuż po jedzeniu może zmniejszyć objawy żołądkowo-jelitowe związane z metforminą.

Trzylekowa terapia doustna (rozyglitazon, metformina i pochodna sulfonilomocznika) - patrz punkt 4.4

- Pacjenci otrzymujący metforminę i pochodną sulfonilomocznika: w razie potrzeby można rozpocząć podawanie preparatu AVANDAMET w postaci zawierającej rozyglitazon w dawce 4 mg/dobę oraz dotychczas stosowaną dawkę metforminy. Podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę należy zachować ostrożność i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Pacjenci, u których już stosowana jest trzylekowa terapia doustna: w razie potrzeby preparatem AVANDAMET można zastąpić rozyglitazon i metforminę w dotychczas stosowanych dawkach.

Jeśli lekarz uzna to za właściwe, w celu uproszczenia terapii można zastosować AVANDAMET zastępując nim dotychczasowe dawki rozyglitazonu i metforminy stosowane w dwulekowej lub trzylekowej terapii doustnej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, a pacjenci w podeszłym wieku mają tendencję do osłabienia czynności nerek, należy regularnie monitorować czynność nerek u pacjentów w podeszłym wieku stosujących AVANDAMET (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie należy stosować preparatu AVANDAMET u pacjentów z niewydolnością nerek lub z zaburzeniami czynności nerek tzn. stężeniem kreatyniny w surowicy $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet i/lub kliresem kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania preparatu AVANDAMET u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

AVANDAMET jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na rozyglitazon, chlorowodorek metforminy lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (stopień I do IV wg New York Heart Association - NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może prowadzić do hipoksji tkankowej, taką jak:
 - niewydolność krążenia lub niewydolność oddechowa
 - świeży zawał mięśnia sercowego
 - wstrząs
- zaburzeniami czynności wątroby
- ostrym zatruciem alkoholem, alkoholizmem (patrz punkt 4.4)
- cukrzycową kwasicą ketonową lub cukrzycowym stanem przedśpiączkowym
- niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek tzn. stężenie kreatyniny w surowicy $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet i/lub klirens kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.4).
- ostrymi stanami, które mogą wpłynąć na czynność nerek, takimi jak:
 - odwodnienie
 - ostre zakażenie
 - wstrząs

- donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych (patrz punkt 4.4).
- laktacją.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale poważne metaboliczne powikłanie, które może wystąpić na skutek kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów stosujących metforminę wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą ze znaczną niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej może i powinna być zmniejszana przez ocenę innych związanych z nią czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby i stany związane z hipoksją.

Rozpoznanie:

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się kwasicą dusznością, bólem brzucha i hipotermią z następczą śpiączką. Laboratoryjnymi cechami diagnostycznymi są: obniżone pH krwi, poziomy mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l i zwiększona luka anionowa oraz stosunek mleczan/pirogronian. Jeśli podejrzewa się kwasicę metaboliczną, należy zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym i poddać pacjenta natychmiastowej hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, należy regularnie określać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej jeden raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z poziomami kreatyniny w górnych granicach normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

Oslabienie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dochodzić do upośledzenia czynności nerek, na przykład podczas rozpoczynania leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego, albo podczas rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała, będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę, lecz także pochodne sulfonilomocznika, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Podawanie preparatu AVANDAMET należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

Stosowanie preparatu AVANDAMET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania płynów i niewydolności serca (patrz punkt 4.8). Decyzję o rozpoczęciu stosowania preparatu AVANDAMET w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika powinno poprzedzać rozważenie alternatywnych sposobów leczenia. Zalecane jest bardziej wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta, jeśli AVANDAMET jest stosowany jednocześnie z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika.

Niewydolność krążenia występowała również częściej u pacjentów z niewydolnością krążenia w wywiadzie; obrzęki i niewydolność krążenia występowały także częściej u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność u osób w wieku powyżej 75 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące tej grupy pacjentów. Ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne, insulina oraz rozyglitazon mogą powodować

zatrzymanie płynów, jednoczesne podawanie tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęków.

Leczenie skojarzone z insuliną

U pacjentów, którzy podczas badań klinicznych otrzymywali rozyglitazon w skojarzeniu z insuliną stwierdzono zwiększoną częstość występowania niewydolności serca. Stosowanie insuliny, jak i rozyglitazonu powoduje zatrzymanie płynów; jednoczesne stosowanie obu leków może zwiększać ryzyko obrzęków, jak również ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Dodawanie insuliny do prowadzonej terapii rozyglitazonem powinno być stosowane tylko w wyjątkowych przypadkach i zawsze pod ścisłym nadzorem.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Retrospektywna analiza danych zebranych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych wykazała, że leczenie rozyglitazonem może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego. Jednakże oceniane łącznie, wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego, są niejednoznaczne (patrz punkt 4.8). Dane z badań klinicznych, dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i/lub chorobą tętnic obwodowych, są ograniczone. Dlatego też w ramach środków ostrożności nie zaleca się stosowania rozyglitazonu w tych grupach, zwłaszcza u pacjentów z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

Pacjenci z OZW nie uczestniczyli w kontrolowanych badaniach klinicznych z rozyglitazonem. Ze względu na potencjalne wystąpienie niewydolności serca u tych pacjentów nie należy rozpoczynać leczenia rozyglitazonem u osób z ostrym incydem wieńcowym, zaś leczenie wcześniej rozpoczęte należy przerwać w ostrej fazie choroby (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie czynności wątroby

Od czasu wprowadzenia rozyglitazonu do obrotu rzadko zgłaszano wystąpienie zaburzeń czynności komórek wątrobowych (patrz punkt 4.8). Doświadczenie w stosowaniu rozyglitazonu u osób ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność ALAT większa 2,5 raza niż górna granica normy) jest ograniczone. Z tego powodu u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia preparatem AVANDAMET należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych, a następnie kontrolować ją okresowo oceniając stan kliniczny. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatem AVANDAMET u pacjentów z początkowo zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (aktywność ALAT większa 2,5 raza niż górna granica normy) albo innymi objawami choroby wątroby. Jeżeli w czasie leczenia preparatem AVANDAMET aktywność ALAT jest większa trzy razy niż górna granica normy, należy jak najszybciej oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli aktywność ALAT 3 razy większa niż górna granica normy utrzymuje się, należy przerwać leczenie. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak: z niewyjaśnionej przyczyny nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, jadłowstręt i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję co do kontynuowania leczenia preparatem AVANDAMET należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, oczekując na wyniki badań laboratoryjnych. Jeżeli stwierdza się wystąpienie żółtaczki, lek należy odstawić.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również rozyglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem rozyglitazonu i obrzękiem plamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk plamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem stwierdzano zależne od dawki zwiększenie masy ciała, które było większe, jeśli lek stosowano w skojarzeniu z insuliną. Z tego względu masę ciała należy

ściśle monitorować, ponieważ jej zwiększenie może być spowodowane zatrzymaniem płynów, które z kolei może wiązać się z niewydolnością serca.

Niedokrwistość

Leczenie rozyglitazonem wiąże się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U pacjentów z małym stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości podczas leczenia preparatem AVANDAMET.

Hipoglikemia

Pacjenci otrzymujący AVANDAMET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną mogą być narażeni na zależną od dawki hipoglikemię. Może być wówczas konieczne wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta i zmniejszenie dawki stosowanego jednocześnie leku.

Chirurgia

Ze względu na to, że AVANDAMET zawiera chlorowodorek metforminy, lek należy odstawić na 48 godzin przed planowaną operacją ze znieczuleniem ogólnym i nie należy zazwyczaj stosować go ponownie wcześniej niż 48 godzin po jej zakończeniu.

Stosowanie jodowych środków kontrastowych

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Dlatego, ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy, należy zaprzestać leczenia preparatem AVANDAMET przed lub w czasie badania i nie stosować go ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia kości

W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet (patrz punkt 4.8). Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych. U kobiet zwiększoną częstość tych incydentów stwierdzono po pierwszym roku terapii oraz w czasie długotrwałego leczenia. U pacjentów leczonych rozyglitazonem, w szczególności u kobiet, należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Inne środki ostrożności

Kobiety w wieku przedmenopauzalnym otrzymywały rozyglitazon podczas badań klinicznych. Mimo iż w badaniach przedklinicznych stwierdzono zachwianie równowagi hormonalnej (patrz punkt 5.3), nie zaobserwowano jednak istotnych działań niepożądanych związanych z zaburzeniami miesiączkowania. W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę. Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6).

Ze względu na właściwości farmakokietyczne rozyglitazonu, należy zachować ostrożność stosując AVANDAMET jednocześnie z inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorami CYP2C8 (np. ryfanpicyna) - patrz punkt 4.5. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne metforminy należy również zachować ostrożność stosując AVANDAMET z produktami leczniczymi o właściwościach kationów (np. cymetydyna), które są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki preparatu AVANDAMET w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dotychczasową dietę z odpowiednim schematem przyjmowania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem jej wartości energetycznej

Należy regularnie przeprowadzać rutynowe badania laboratoryjne oceniające przebieg cukrzycy.

Tabletki preparatu AVANDAMET zawierają laktozę i dlatego nie należy ich stosować u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami związanymi z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem Lapp laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono formalnych badań interakcji dla preparatu AVANDAMET, jednakże jednocześnie leczenie substancjami czynnymi u pacjentów w badaniach klinicznych i w szerokim zastosowaniu klinicznym nie wykazało nieoczekiwanych interakcji. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje na temat substancji czynnych (rozyglitazon i metformina).

Istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej w ostrym zatruciu alkoholem (szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby) ze względu na zawartość metforminy jako substancji czynnej preparatu AVANDAMET (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożycia alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Produkty lecznicze o własnościach kationów, które są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (np. cymetydyna), mogą wchodzić w interakcje z metforminą, wynikające z konkurencji o dostęp do wspólnego układu transportującego w cewkach nerkowych. W badaniu przeprowadzonym u siedmiu zdrowych ochotników wykazano, że stosowanie cymetydyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie ekspozycji na metforminę (AUC) o 50% i wartości C_{max} o 81%. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationów, wydanych w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, należy ściśle monitorować glikemię oraz rozważyć dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.4).

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, natomiast CYP2C9 stanowi jedynie jego dodatkową ścieżkę metaboliczną.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z gemfibrozylem (inhibitor CYP2C8) prowadziło do dwukrotnego zwiększenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka niepożądanych reakcji zależnych od dawki, może być konieczne zmniejszenie dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu z ryfampicyną (induktor CYP2C8) prowadziło do 66% zmniejszenia stężenia rozyglitazonu w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty dziurawca) mogą również mieć wpływ na ekspozycję na rozyglitazon. Może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki rozyglitazonu. Należy rozważyć konieczność dokładnego monitorowania stanu kontroli glikemii (patrz punkt 4.4).

Nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z substratami lub inhibitorami CYP2C9.

Jednoczesne stosowanie rozyglitazonu i innych doustnych leków przeciwhiperglikemicznych takich jak glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania rozyglitazonu z digoksyną, substratem CYP2C9 – warfaryną, substratami CYP3A4 - nifedypiną, etynyloestradiolem czy noretynndronem.

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych może prowadzić do niewydolności nerek, co powoduje kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Należy zaprzestać stosowania metforminy przed lub w czasie badania i nie stosować jej ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku.

Łączenie leków wymagające zachowania środków ostrożności

Glukokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), beta-2 agoniści i diuretyki mają własną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować poziom glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących stosowania preparatu AVANDAMET w czasie ciąży i karmienia piersią.

Istnieją dane wskazujące na to, że rozyglitazon przenika przez barierę łożyskową u ludzi, jego obecność stwierdzano w tkankach płodu. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rozyglitazonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu AVANDAMET nie wolno stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę lub jest w ciąży należy zaprzestać leczenia preparatem AVANDAMET, chyba że spodziewana korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Zarówno rozyglitazon jak i metformina zostały wykryte w mleku badanych zwierząt. Nie wiadomo, czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie produktu leczniczego. Z tego powodu preparatu AVANDAMET nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

AVANDAMET nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Opisane poniżej działania niepożądane przedstawiono dla poszczególnych substancji czynnych, wchodzących w skład preparatu AVANDAMET. Działanie niepożądane leku złożonego opisano jedynie wówczas, jeśli nie było zgłaszane dla poszczególnych substancji lub jeśli występowało z częstością większą, niż opisywano w przypadku poszczególnych składników preparatu.

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstości definiowane są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$, w tym pojedyncze przypadki).

AVANDAMET

Wyniki badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby potwierdzają, że profil bezpieczeństwa rozyglitazonu i metforminy stosowanych w leczeniu skojarzonym jest podobny do profilu działań

niepożądanych obu tych produktów leczniczych, rozpatrywanego łącznie. Potwierdzają to również dane, dotyczące preparatu AVANDAMET.

Dane z badań klinicznych (dodawanie insuliny do leczenia preparatem AVANDAMET)

W jednym badaniu (n=322), w którym do leczenia preparatem AVANDAMET dodawano insulinę, nie stwierdzono nowych działań niepożądanych, w porównaniu do tych, które stwierdzano podczas leczenia preparatem AVANDAMET lub stosowania rozyglitazonu w terapii skojarzonej.

Tym niemniej, ryzyko zarówno zatrzymania płynów, jak i hipoglikemii zwiększało się, gdy AVANDAMET stosowano w skojarzeniu z insuliną.

Rozyglitazon

Dane z badań klinicznych

Wymienione poniżej działania niepożądane, dotyczące każdego ze schematów leczenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów.

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych, sporządzoną na podstawie przeglądu badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 5000 pacjentów leczonych rozyglitazonem. Dla każdego z układów i narządów działania niepożądane przedstawiono wg zmniejszającej się częstości ich występowania w monoterapii rozyglitazonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych stwierdzonych podczas badań klinicznych, w których stosowano rozyglitazon

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia		
	Rozyglitazon w monoterapii	Rozyglitazon z metforminą	Rozyglitazon z metforminą i pochodną sulfonilomocznika
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	często	często	często
Granulocytopenia			często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hipercholesterolemia ¹	często	często	często
Hipertrójglicerydemia	często		
Hiperlipidemia	często	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często	często
Zwiększenie łaknienia	często		
Hipoglikemia		często	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy*		często	
Bóle głowy*			często
Zaburzenia serca			
Niewydolność serca ²		często	często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często	często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaparcia	często	często	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Złamania kości ⁴	często	często	
Bóle mięśniowe*			często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęki	często	często	bardzo często

*Kategorię częstości występowania tych działań niepożądanych w grupach pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych określono jako „często”.

¹ Hipercholesterolemię zgłaszano u do 5,3% pacjentów otrzymujących rozyglitazon (w monoterapii, dwulekowej lub trzylekowej terapii doustnej). Podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego było związane ze zwiększeniem stężenia zarówno LDL jak i HDL, jednakże stosunek stężenia całkowitego cholesterolu do HDL nie ulegał zmianie lub ulegał poprawie w trakcie badań długotrwałych. Ogólnie zwiększenie tych stężeń było łagodne do umiarkowanego i zwykle nie wymagało przerwania leczenia.

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca w trakcie trzylekowej terapii doustnej wynosiła 1,4% w głównym badaniu prowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby, w porównaniu do 0,4% w dwulekowej terapii metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika. Częstość występowania niewydolności serca

podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4%, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1%.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA I-II, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badaniu klinicznym, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4% pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5% pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

³ Podczas retrospektywnej analizy danych z 42 krótkoterminowych badań klinicznych, całkowita częstość występowania zdarzeń typowych dla niedokrwienia serca była większa u pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,00%) niż w grupach kontrolnych, w których stosowano inne leki lub placebo (1,53%) [Współczynnik ryzyka (HR) 1.30 (1,004 – 1,69 z przedziałem ufności (CI) 95%)]. Ryzyko było zwiększone, gdy rozyglitazon dodawano do terapii insuliną oraz u pacjentów przyjmujących azotany z powodu rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. W aktualizacji tej retrospektywnej analizy uwzględniono wyniki kolejnych dziesięciu badań, które spełniały odpowiednie kryteria, lecz w czasie tworzenia pierwotnego opracowania były niedostępne. Całkowita częstość incydentów typowych dla niedokrwienia mięśnia sercowego w grupach pacjentów otrzymujących rozyglitazon (2,21%) nie różniła się w sposób statystycznie znamieny od grup, w których stosowano inne schematy leczenia lub placebo (2,08%) [HR 1,098 (95% CI 0,809 – 1,354)]. W prospektywnym badaniu oceniającym wpływ terapii na układ sercowo-naczyniowy (średni czas obserwacji 5,5 roku), częstość występowania incydentów, będących pierwotnym punktem końcowym, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność hospitalizacji, była podobna u pacjentów otrzymujących rozyglitazon i w grupie pacjentów otrzymujących inne aktywne leczenie [HR 0,99 (95% CI 0,85 – 1,16)]. W dwóch innych długoterminowych, prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych (9620 pacjentów, czas trwania każdego z badań >3 lat), w których porównywano rozyglitazon z niektórymi innymi zarejestrowanymi, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub placebo, nie potwierdzono ani nie wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

⁴ W długoterminowych badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących rozyglitazon, zwłaszcza u kobiet. W badaniu, w którym stosowano monoterapię, częstość występowania złamań u kobiet przyjmujących rozyglitazon wynosiła 9,3% (2,7 na 100 pacjento-lat) vs 5,1% (1,5 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej metforminą lub 3,5% (1,3 na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej glibenklamidem. W innym długoterminowym badaniu stwierdzono zwiększenie częstości złamań kości u osób przyjmujących rozyglitazon w terapii skojarzonej w porównaniu do aktywnego leczenia w grupie kontrolnej [8,3% vs 5,3%, współczynnik ryzyka 1,57 (95% CI 1,26 – 1,97)]. U kobiet ryzyko złamań w porównaniu z grupą kontrolną [11,5% vs 6,3%, współczynnik ryzyka 1,82 (95% CI 1,37 – 2,41)] okazało się większe niż u mężczyzn w porównaniu z grupą kontrolną [5,3% vs 4,3%, współczynnik ryzyka 1,23 (95% CI 0,85 – 1,77)]. W celu określenia, czy w dłuższej obserwacji zwiększone jest ryzyko złamań kości u mężczyzn, konieczne są dodatkowe dane. Większość złamań dotyczyła kończyn górnych oraz odcinków dystalnych kończyn dolnych (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT, trzykrotnie większej, niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2%) i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5% metformina i (lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych wynosiła < 1,5% w każdej z badanych grup i była porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu rozyglitazonu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała	bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego (patrz Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)	
Reakcje anafilaktyczne	bardzo rzadko
Zaburzenia oka	
Obrzęk płamki żółtej	rzadko
Zaburzenia serca	
Zastoinowa niewydolność serca/obrzęk płuc	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby objawiające się głównie zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych ⁵	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz Zaburzenia układu immunologicznego)	
Obrzęk naczynioruchowy	bardzo rzadko
Reakcje skórne (np. pokrzywka, świąd, wysypka)	bardzo rzadko

⁵ Zgłaszano rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i niewydolności komórek wątroby. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło następnie do zgonu.

Metformina

Dane z badań klinicznych i dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Tabela 3 zawiera dane o działaniach niepożądanych przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Dane dotyczące częstości występowania opierają się na Charakterystyce Produktu Leczniczego dla krajów Wspólnoty Europejskiej.

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem metforminą na podstawie badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	
Objawy żołądkowo-jelitowe ⁶	bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	bardzo rzadko
Niedobór witaminy B12 ⁷	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Metaliczny smak w ustach	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby	bardzo rzadko
Zapalenie wątroby	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka	bardzo rzadko
Rumień	bardzo rzadko
Świąd	bardzo rzadko

⁶ Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, utrata apetytu występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

⁷ Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co jedynie w bardzo rzadkich przypadkach może być powodem klinicznie istotnego niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistości megaloblastycznej).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania preparatu AVANDAMET.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania rozyglitazonu u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na ochotnikach rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i był dobrze tolerowany.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Najbardziej skuteczną metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa, jednakże rozyglitazon silnie wiąże się z białkami i nie jest usuwany drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD03

AVANDAMET zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: maleinian rozyglitazonu, należący do grupy tiazolidynodionów i chlorowodorek metforminy, należący do grupy biguanidów. Tiazolidynodiony działają pierwotnie przez redukcję oporności na insulinę, a biguanidy działają pierwotnie przez zmniejszenie wytwarzania endogennej glukozy w wątrobie.

Rozyglitazon

Rozyglitazon jest selektywnym agonistą jądrowego receptora PPAR γ (aktywowany przez proliferatory peroksyosomów receptor gamma) i należy do leków przeciwhiperglykemicznych z grupy tiazolidynodionów. Zmniejsza glikemię poprzez zmniejszanie insulinooporności w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby.

Hipoglikemizujące działanie rozyglitazonu wykazano w licznych badaniach przeprowadzonych na modelach cukrzycy typu 2 u zwierząt. Dodatkowo rozyglitazon umożliwiał zachowanie czynności komórek β trzustki, czego dowodem jest zwiększenie całkowitej masy wysp trzustkowych i zawartości w nich insuliny, oraz zapobiegał rozwojowi hiperglykemii „z odbicia” w doświadczalnych modelach cukrzycy typu 2 u zwierząt. Rozyglitazon nie pobudzał trzustkowego wydzielania insuliny ani nie wywoływał hipoglykemii u myszy i szczurów. Główny metabolit (para-hydroksysiarcezan) charakteryzujący się wysokim powinowactwem do rozpuszczalnego ludzkiego receptora PPAR γ , wykazywał względnie silne działanie w teście oceny tolerancji glukozy u otyłych myszy. Znaczenie kliniczne tego spostrzeżenia nie zostało w pełni wyjaśnione.

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie hipoglikemizujące rozyglitazonu rozwija się stopniowo, a zbliżone do maksymalnego zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose - FPG) uzyskuje się po około 8 tygodniach leczenia. Poprawa kontroli glikemii jest związana ze zmniejszeniem glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku.

Podawanie rozyglitazonu wiązało się ze zwiększeniem masy ciała. W badaniach mechanistycznych wykazano, że zwiększenie masy ciała wynikało głównie z przyrostu podskórnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia ilości tłuszczu trzewnego i jego zawartości w wątrobie.

Zgodnie z mechanizmem działania rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą powodował zmniejszenie oporności na insulinę oraz poprawiał czynność komórek β trzustki. Poprawa kontroli glikemii wiązała się również ze znacznym zmniejszeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. W następstwie różnych, ale uzupełniających się mechanizmów działania, leczenie skojarzone rozyglitazonem z metforminą prowadziło do sumowania się wpływu tych leków na kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniach prowadzonych maksymalnie przez 3 lata, podawanie raz lub dwa razy na dobę rozyglitazonu w dwulekowej terapii doustnej z metforminą prowadziło do długotrwałej poprawy kontroli glikemii (FPG i HbA1c). Bardziej nasilone działanie hipoglikemizujące obserwowano u otyłych pacjentów. Nie prowadzono badań dotyczących końcowej oceny wyników stosowania rozyglitazonu, dlatego też nie wykazano odległych korzyści związanych z lepszą kontrolą glikemii pod wpływem rozyglitazonu.

Przeprowadzono badanie kliniczne z leczeniem w grupie kontrolnej (rozyglitazon w dawce do 8 mg na dobę lub metformina do 2000 mg na dobę), trwające 24 tygodnie, w którym uczestniczyło 197 dzieci (w wieku 10-17 lat) z cukrzycą typu 2. Poprawa wartości HbA1c w stosunku do wartości początkowych była znamienna statystycznie tylko w grupie otrzymującej metforminę. Nie wykazano równoważności rozyglitazonu w porównaniu z metforminą. Podczas leczenia rozyglitazonem dzieci nie stwierdzono nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania, w porównaniu z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania rozyglitazonu u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2. Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia u dzieci.

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial* - ADOPT) było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w

dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znacząco zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63% względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32% względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43% w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47% w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42% w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badanie RECORD (ang. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) było dużym (4447 pacjentów), otwartym, prospektywnym i kontrolowanym badaniem klinicznym (średni czas obserwacji 5,5 roku), w którym uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 nieskutecznie kontrolowaną leczeniem metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Pacjentów tych przydzielano losowo do grup, w których do terapii dołączano rozyglitazon lub metforminę albo pochodną sulfonilomocznika. Średni czas trwania cukrzycy u tych pacjentów wynosił około 7 lat. Weryfikowanym, pierwotnym punktem końcowym badania była hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem hospitalizacji z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Średnie dawki leków stosowanych na końcu badania przedstawiono w poniższej tabeli:

Przydzielone losowo leczenie†	Średnia (SD) dawka na końcu przydzielonej terapii
Rozyglitazon (z pochodną sulfonilomocznika lub metforminą)	6,7 (1,9) mg
Pochodna sulfonilomocznika (dodawana do metforminy)	
Glimepiryd*	3,6 (1,8) mg
Metformina (dodawana do pochodnej sulfonilomocznika)	1995,5 (682,6) mg

* Odpowiednie dawki innych pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamidu i gliklazidu), zapewniające podobną skuteczność (tj. połowa maksymalnej dawki dobowej).

† Pacjenci, którzy przyjmowali przydzielone leczenie w skojarzeniu z właściwie stosowanym leczeniem wcześniejszym, dla których zgromadzone dane mogły być poddane analizie.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod względem zmniejszania stężenia HbA_{1c}, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione stężenie HbA_{1c} względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14%, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonilomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17% ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik

ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przetrwało łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3% grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13% u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2% pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0% pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Metformina

Metformina jest biguanidem o aktywności przeciwhiperglikemicznej, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy. Nie stymuluje wydzielania insuliny i z tego powodu nie prowadzi do hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- przez redukowanie wątrobowej produkcji glukozy, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach, przez niewielkie podwyższenie wrażliwości na insulinę, poprawia obwodowy wychwyt i utylizację glukozy,
- przez opóźnianie jelitowej absorpcji glukozy.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntetazę glikogenu.

Metformina zwiększa wydolność transportu specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi niezależnie od wpływu na glikemię, metformina ma pozytywny wpływ na metabolizm lipidów. Zostało to wykazane przy zastosowaniu dawek terapeutycznych w kontrolowanych średnio okresowych i długookresowych badaniach klinicznych: metformina redukuje stężenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów.

Prospektywne randomizowane (UKPDS) badanie wykazało długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka, jakiegokolwiek zależnego od cukrzycy powikłania w grupie stosującej metforminę (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$, i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zależnej od cukrzycy śmiertelności: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$), i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$)
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

AVANDAMET

Wchłanianie

Nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic między charakterystyką absorpcji rozyglitazonu i metforminy z tabletek preparatu AVANDAMET i tych parametrów odpowiednio dla tabletek maleinianu rozyglitazonu i chlorowodoru metforminy.

Pokarm nie wpływał na AUC rozyglitazonu lub metforminy podczas podawania preparatu AVANDAMET zdrowym ochotnikom. W stanie po posiłku stwierdzono obniżenie C_{max} (22%

rozyglitazon i 15% metformina) i opóźnienie $t_{\max}$ (o około 1,5 h rozyglitazon i 0,5 h metformina). Te związane z pokarmem zmiany nie mają znaczenia klinicznego.

Poniższe stwierdzenia dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych preparatu AVANDAMET.

Rozyglitazon

Wchłanianie

Całkowita biodostępność rozyglitazonu po doustnym podaniu zarówno dawki 4 mg, jak i 8 mg wynosi około 99%. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 1 h po podaniu. W zakresie dawek terapeutycznych stężenia leku w osoczu są w przybliżeniu proporcjonalne do stosowanych dawek.

Podawanie rozyglitazonu z pokarmem nie wpływa na całkowitą ekspozycję na lek (AUC), chociaż stwierdzono niewielkie obniżenie $C_{\max}$ (o około 20-28%) i opóźnienie $t_{\max}$ (około 1,75 h) w porównaniu z podawaniem na czczo. Te niewielkie zmiany nie mają znaczenia klinicznego, dlatego podawanie rozyglitazonu może być całkowicie niezależne od spożywania posiłków. Podwyższone pH w żołądku nie wpływa na wchłanianie rozyglitazonu.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników wykazano, że całkowita objętość dystrybucji rozyglitazonu wynosi około 14 litrów. Stopień wiązania rozyglitazonu z białkami osocza jest wysoki (około 99,8%) i niezależny od stężenia lub wieku. Stopień wiązania głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) z białkami osocza jest bardzo wysoki (>99,99%).

Metabolizm

Metabolizm rozyglitazonu jest wydajny, rozyglitazon nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja i hydroksylacja, po których następuje sprzężenie z siarczanem i kwasem glukuronowym. Udział głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) w ogólnej przeciwhiperglikemicznej aktywności rozyglitazonu nie został u ludzi dokładnie poznany i nie można wykluczyć, że metabolit odgrywa rolę w działaniu leku. Nie ma to jednakże wpływu na bezpieczeństwo stosowania leku w docelowej populacji lub szczególnych populacjach, ponieważ zaburzenia czynności wątroby są przeciwwskazaniem, a w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyło wielu pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon metabolizowany jest głównie przez CYP2C8, z niewielkim udziałem CYP2C9.

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamienego hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) oraz słabo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (patrz punkt 4.5). Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

Całkowity osoczowy klirens rozyglitazonu wynosi około 3 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji - około 3-4 h. Nie ma danych wskazujących na to, że może dochodzić do niespodziewanej kumulacji rozyglitazonu w ustroju podczas podawania raz lub dwa razy na dobę. Główną drogą eliminacji jest wydalenie z moczem, przy czym około dwóch trzecich dawki jest eliminowane w ten sposób, natomiast z kałem wydalone jest około 25 % dawki. Żadna substancja czynna nie jest wydalana w postaci niezmienionej ani z moczem, ani z kałem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji znacznika radioaktywnego wynosi około 130 godzin, co oznacza, że eliminacja metabolitów jest bardzo powolna. Podczas wielokrotnego stosowania leku należy spodziewać się kumulacji jego metabolitów w osoczu, a zwłaszcza głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu), dla którego przewidywana jest kumulacja 8-krotna.

Szczególne populacje

Płeć: W zbiorczej analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Pacjenci w podeszłym wieku: W zbiorczej analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych nie stwierdzono, aby wiek miał istotny wpływ na farmakokinetykę rozyglitazonu.

Dzieci i młodzież: Analiza farmakokinetyki w populacji 96 pacjentów w wieku od 10 do 18 lat i z masą ciała od 35 kg do 178 kg pozwala przypuszczać, że średnie wartości CL/F (klirens całkowity/biodostępność) u dzieci i dorosłych są podobne. Indywidualne wartości CL/F w populacji dziecięcej zawierały się w takim samym zakresie, jak u osób dorosłych. Wydaje się, że wartości CL/F są niezależne od wieku, lecz w populacji dziecięcej zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z marskością wątroby, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B), wartości $C_{\max}$ i AUC niezwiązanego leku były 2 i 3 razy wyższe niż u zdrowych pacjentów. Międzyosobnicza zmienność była bardzo duża, obejmowała 7-krotną różnicę AUC niezwiązanego leku pomiędzy pacjentami.

Niewydolność nerek: Nie ma klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekłe dializowanych.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnej dawce metforminy, $t_{\max}$ jest osiągane w 2,5 h. Całkowita biodostępność metforminy w tabletkach 500 mg wynosi u zdrowych pacjentów około 50-60%. Po podaniu doustnym niezaabsorbowana frakcja wykrywana w stolcu wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym, absorpcja metforminy jest wysycalna i niekompletna. Uznaje się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa. W czasie stosowania zwykłych dawek i schematów dawkowania metforminy, stan stacjonarny stężeń jest osiągany w ciągu 24-48 h i wynosi zwykle mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekroczyło 4 µg/ml, nawet przy maksymalnych dawkach.

Pokarm zmniejsza stopień absorpcji i lekko opóźnia absorpcję metforminy. Po podaniu doustnym dawki 850 mg, o 40% zmniejszyło się maksymalne stężenie w osoczu, o 25% zmniejszyło się AUC i o 35 min wydłużył się czas występowania maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest znikome. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze od maksymalnego stężenia w osoczu i jest osiągane w podobnym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najpewniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia V_d zawarta była w przedziale 63–276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w stanie niezmienionym. Nie zidentyfikowano metabolitów u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, wskazując na to, że metformina jest wydalana drogą filtracji kłębkowej i wydzielania cewkowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 6,5 h. Kiedy czynność nerek jest zaburzona, klirens nerkowy jest obniżony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i w związku z tym okres połowicznej eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do wzrostu poziomów metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań na zwierzętach z jednoczesnym zastosowaniem produktów zawartych w preparacie AVANDAMET. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych oddzielnie z rozyglitazonem lub metforminą.

Rozyglitazon

U zwierząt doświadczalnych obserwowano następujące reakcje niepożądane, które mogą mieć znaczenie kliniczne: Zwiększenie całkowitej objętości osocza z jednoczesnym obniżeniem parametrów krwinek czerwonych oraz zwiększeniem masy mięśnia sercowego. Obserwowano również zwiększenie masy wątroby, aktywności ALAT (wyłącznie u psów) oraz ilości tkanki tłuszczowej. Podobne działania obserwowano podczas stosowania innych tiazolidynodionów.

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość, podawanie rozyglitazonu szczurom w połowie ciąży powiązane było z obumieraniem płodów oraz opóźnieniem rozwoju płodów. Ponadto rozyglitazon hamował syntezę estradiolu i progesteronu przez jajniki oraz zmniejszał stężenie tych hormonów, prowadząc tym samym do zaburzenia cykli rujowych i(lub) miesiączkowych i zaburzeń płodności (patrz punkt 4.4).

W badaniach przeprowadzonych na zwierzęcym modelu rodzinnej polipowatości gruczolakowej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP) podawanie rozyglitazonu w dawce 200 razy przekraczającej dawkę farmakologicznie czynną prowadziło do zwiększenia zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego. Znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane, jednakże w badaniach *in vitro* wykazano, że rozyglitazon przyczyniał się do zwiększonego różnicowania oraz cofania się zmian mutagennych w ludzkich komórkach raka okrężnicy. Ponadto nie wykazano genotoksyczności rozyglitazonu w zestawie badań *in vivo* i *in vitro*. Nie stwierdzono także występowania przypadków guzów jelita grubego w badaniach na zwierzętach, w których gryzoniom dwóch gatunków podawano rozyglitazon przez całe życie.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy nie wykazały specjalnych zagrożeń dla ludzi na podstawie tradycyjnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Glikolan sodowy skrobi
Hypromeloza (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Laktoza jednowodna
Powidon (E1201)
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/PVdC/aluminium). Opakowania po 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) i 180 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/010-012
EU/1/03/258/014
EU/1/03/258/018
EU/1/03/258/022

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 października 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWKANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu i w czasie gdy produkt będzie w obrocie, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić gotowość i działanie systemu monitorowania bezpieczeństwa, opisanego w wersji 7.2, przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z Planem Monitorowania Bezpieczeństwa opisanym w wersji 4 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawionej w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem wszystkich późniejszych zmian uzgodnionych z CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w tym samym czasie, co kolejny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć

- W przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą mieć wpływ na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa terapii lub czynności związane z minimalizacją ryzyka.
- W ciągu 60 dni od uzyskania ważnej informacji dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa terapii lub minimalizacji ryzyka.
- Na żądanie EMEA.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR)

Po uzyskaniu przedłużenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podmiot odpowiedzialny będzie corocznie składał okresowy raport o bezpieczeństwie, chyba, że CHMP zdecyduje inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nie dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO (ZAWIERA BLUE BOX)
(ZA WYJĄTKIEM OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 1 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 500 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek
56 tabletek
112 tabletek
360 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

avandamet 1 mg/500 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (ZAWIERA BLUE BOX)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (3x112 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 1 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 500 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 112 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/015

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

avandamet 1 mg/500 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (112 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 1 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 500 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

112 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, z których każde zawiera 112 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO**

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/015

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

avandamet 1 mg/500 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletki
rozyglitazon/metformina HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO (ZAWIERA BLUE BOX)
(ZA WYJĄTKIEM OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 2 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 500 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek
56 tabletek
112 tabletek
360 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (ZAWIERA BLUE BOX)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (3x112 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletką zawiera 2 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 500 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 112 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/016

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

avandamet 2 mg/500 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)****TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (3x112 TABLETEK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 2 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 500 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

112 tabletek

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, z których każde zawiera 112 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.

Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/016

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

avandamet 2 mg/500 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletki
rozyglitazon/metformina HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO (ZAWIERA BLUE BOX)
(ZA WYJĄTKIEM OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 2 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

avandamet 2 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (ZAWIERA BLUE BOX)****TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (2x56 TABLETEK, PAKOWANE W PRZEZROCZYSTĄ FOLIĘ)****TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (3x56 TABLETEK, PAKOWANE W PUDEŁKO)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 2 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 56 tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/013, 56 tabletek, składnik opakowania zbiorczego zawierającego 112 tabletek.
EU/1/03/258/017, 56 tabletek, składnik opakowania zbiorczego zawierającego 168 tabletek.

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

avandamet 2 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (56 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 2 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 2 opakowania, z których każde zawiera 56 tabletek powlekanych.

56 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, z których każde zawiera 56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/03/258/013, 56 tabletek, składnik opakowania zbiorczego zawierającego 112 tabletek.
EU/1/03/258/017, 56 tabletek, składnik opakowania zbiorczego zawierającego 168 tabletek.

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

avandamet 2 mg/1000 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletki
rozyglitazon/metformina HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO (ZAWIERA BLUE BOX)
(ZA WYJĄTKIEM OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 4 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (ZAWIERA BLUE BOX)

TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (2x56 TABLETEK, PAKOWANE W PRZEZROCZYSTĄ FOLIĘ)

TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (3x56 TABLETEK, PAKOWANE W PUDEŁKO)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 4 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 56 tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/014, 56 tabletek, składnik opakowania zbiorczego zawierającego 112 tabletek.
EU/1/03/258/018, 56 tabletek, składnik opakowania zbiorczego zawierającego 168 tabletek.

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

avandamet 4 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (56 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera 4 mg rozyglitazonu (w postaci maleinianu) i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 2 opakowania, z których każde zawiera 56 tabletek powlekanych.

56 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, z których każde zawiera 56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania doustnego.
Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/258/014, 56 tabletek, składnik opakowania zbiorczego zawierającego 112 tabletek.
EU/1/03/258/018, 56 tabletek, składnik opakowania zbiorczego zawierającego 168 tabletek.

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

avandamet 4 mg/1000 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletki
rozyglitazon/metformina HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

AVANDAMET 1 mg/500 mg, tabletki powlekane
AVANDAMET 2 mg/500 mg, tabletki powlekane
AVANDAMET 2 mg/1000 mg, tabletki powlekane
AVANDAMET 4 mg/1000 mg, tabletki powlekane
rozyglitazon/metformina HCl

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- **Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.**
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- **Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.**

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Avandamet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Avandamet
3. Jak stosować Avandamet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Avandamet
6. Inne informacje

1. CO TO JEST AVANDAMET I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Tabletki leku Avandamet składają się z dwóch różnych leków: *rozyglitazonu* i *metforminy*. Te dwa leki stosowane są w leczeniu **cukrzycy typu 2**.

U pacjentów z cukrzycą typu 2, wytwarzanie insuliny (hormonu kontrolującego stężenie glukozy we krwi) jest niewystarczające, albo reakcja na insulinę wytwarzaną przez organizm jest nieparadoksalna. Wspólne działanie rozyglitazonu i metforminy powoduje, że organizm lepiej wykorzystuje wytwarzaną przez siebie insulinę, co pomaga zmniejszyć stężenie glukozy we krwi do prawidłowych wartości. Avandamet może być stosowany sam lub w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika - innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU AVANDAMET

Dla uzyskania właściwej kontroli cukrzycy ważne jest zarówno przyjmowanie leku Avandamet, jak i przestrzeganie zaleceń lekarza dotyczących diety i stylu życia.

Kiedy nie stosować leku Avandamet:

- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (*nadwrażliwość*) na rozyglitazon lub metforminę, lub którykolwiek z pozostałych składników leku Avandamet (*wymienionych w punkcie 6*)**
- **jeśli u pacjenta wystąpił zawał serca lub ciężka postać dławicy piersiowej, która była leczona w szpitalu**
- **jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości niewydolność serca**
- **jeśli u pacjenta występują poważne trudności z oddychaniem**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby**
- **jeśli pacjent nadużywa alkoholu** – jeśli regularnie pije duże ilości alkoholu lub jeśli okazjonalnie wypija duże ilości alkoholu w krótkim czasie
- **jeśli u pacjenta wystąpiła cukrzycowa kwasica ketonowa** (powikłanie cukrzycy powodujące szybką utratę masy ciała, nudności lub wymioty)

- **jeśli u pacjenta występuje choroba nerek**
 - **jeśli u pacjenta występuje znaczne odwodnienie lub ciężka infekcja** (patrz „Podczas stosowania leku Avandamet należy poinformować lekarza w następujących przypadkach” dalej w punkcie 2)
 - **jeśli pacjent ma być poddany badaniom rentgenowskim z wstrzykiwaniem kontrastu** (patrz „Podczas stosowania leku Avandamet należy poinformować lekarza w następujących przypadkach” dalej w punkcie 2)
 - **jeśli pacjentka karmi piersią** (patrz „Cięża i karmienie piersią” dalej w punkcie 2)
- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przypuszcza, że występują u niego te okoliczności. Do tego czasu nie należy przyjmować leku Avandamet.**

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Avandamet

Avandamet nie jest zalecany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u tych pacjentów są nieznane.

Jeśli u pacjenta stwierdzono dławicę piersiową (ból w klatce piersiowej) lub chorobę naczyń obwodowych (zmniejszenie dopływu krwi do nóg):

- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ Avandamet może być nieodpowiednim lekiem dla tego pacjenta.**

Stany, na które należy zwrócić uwagę

Avandamet i inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy mogą spowodować pogorszenie niektórych istniejących zaburzeń, albo wywołać ciężkie działania niepożądane. Podczas stosowania leku Avandamet należy zwrócić uwagę na pewne objawy, aby zmniejszyć ryzyko powikłań. *Patrz „Stany, na które należy zwrócić uwagę” w punkcie 4.*

Możliwy powrót owulacji

U kobiet z niepłodnością spowodowaną chorobą jajników (taką jak zespół policystycznych jajników) po rozpoczęciu stosowania leku Avandamet może dojść do powrotu owulacji. Pacjentki, których to dotyczy powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji, aby zapobiec nieplanowanej ciąży (patrz „Cięża i karmienie piersią” dalej w punkcie 2).

Kontrola czynności nerek

Czynność nerek powinna być kontrolowana co najmniej raz w roku – częściej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, lub w przypadku gdy czynność nerek jest bliska nieprawidłowej.

Podczas stosowania leku Avandamet należy poinformować lekarza w następujących przypadkach:

- **jeśli u pacjenta dojdzie do odwodnienia** – na przykład po ciężkich wymiotach, bieguncie lub gorączce. Może to prowadzić do znacznej utraty wody (*odwodnienia*). Należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ może być konieczne przerwanie stosowania leku Avandamet na krótki czas.
- **jeśli u pacjenta planowany jest zabieg operacyjny w znieczuleniu ogólnym.** Lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Avandamet na co najmniej 48 godzin przed operacją i po operacji.
- **jeśli pacjent ma być poddany badaniom rentgenowskim z wstrzykiwaniem kontrastu.** Lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Avandamet przed badaniem rentgenowskim i przez 48 godzin po badaniu. Przed ponownym rozpoczęciem leczenia lekarz skontroluje czynność nerek.

Stosowanie leku Avandamet z innymi lekami:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach oraz o rozpoczęciu stosowania nowych leków. Dotyczy to również preparatów ziołowych i leków, które wydawane są bez recepty.

W przypadku niektórych leków istnieje szczególne prawdopodobieństwo wpływu na stężenie glukozy we krwi:

- steroidy (stosowane w leczeniu **stanów zapalnych**), takie jak prednizolon lub deksametazon
 - leki będące agonistami receptorów beta-2 (stosowane w leczeniu **astmy**), takie jak salbutamol lub salmeterol
 - diuretyki (stosowane w celu **usunięcia nadmiaru wody z organizmu**), takie jak furosemid lub indapamid
 - inhibitory konwertazy angiotensyny (stosowane w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi**), takie jak enalapryl lub kaptopryl
 - gemfibrozyl (stosowany w celu **zmniejszenia stężenia cholesterolu**)
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu **gruźlicy** i innych infekcji)
 - cymetydyna (stosowana w celu **zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego**).
- ➔ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę w przypadku stosowania któregoś z tych leków.** Lekarz będzie kontrolował stężenie glukozy we krwi i w razie potrzeby zaleci dostosowanie dawki leku Avandamet.

Ciąża i karmienie piersią

- **Stosowanie leku Avandamet w czasie ciąży nie jest zalecane.** Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, należy poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku Avandamet.
- **Nie należy karmić piersią** podczas stosowania leku Avandamet. Składniki leku mogą przedostać się do mleka i mogą zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Avandamet zawiera laktozę

Tabletki leku Avandamet zawierają niewielką ilość laktozy. Pacjenci z nietolerancją laktozy lub z rzadkimi zaburzeniami związanymi z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy **nie powinni przyjmować tego leku.**

3. JAK STOSOWAĆ AVANDAMET

Zawsze lek Avandamet należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy stosować dawki większej niż zalecona przez lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Ile tabletek należy przyjmować

Zwykle stosowana początkowa dawka to jedna tabletka złożona (2 mg rozyglitazonu i 1000 mg metforminy) przyjmowana dwa razy na dobę, rano i wieczorem. (Dawkę tę można również przyjmować w postaci dwóch tabletek 1 mg/500 mg, dwa razy na dobę.)

Po około 8 tygodniach lekarz może zalecić zwiększenie dawki. Maksymalna dawka wynosi 4 mg rozyglitazonu i 1000 mg metforminy, stosowane dwa razy na dobę. (Dawkę tę można również przyjmować w postaci dwóch tabletek 2 mg/500 mg, dwa razy na dobę.)

Jak przyjmować lek

Tabletki należy połykać popijając wodą.

Avandamet najlepiej przyjmować w czasie posiłku lub tuż po posiłku. Pomaga to zmniejszyć ewentualne zaburzenia żołądkowe (obejmujące niestrawność, nudności, wymioty i biegunkę).

Tabletki należy przyjmować każdego dnia mniej więcej o tej samej porze. Należy przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących diety.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Avandamet

W przypadku zażycia zbyt dużej ilości tabletek należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania leku Avandamet

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze.

Nie należy przerywać stosowania leku Avandamet

Avandamet należy stosować tak długo jak zalecił to lekarz. W przypadku zaprzestania stosowania leku Avandamet, stężenie glukozy we krwi nie będzie kontrolowane i stan zdrowia może ulec pogorszeniu. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent chce przerwać stosowanie leku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Avandamet może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stany, na które należy zwrócić uwagę

Reakcje alergiczne: Występują bardzo rzadko u osób stosujących Avandamet. Objawy obejmują:

- wypukłą, swędzącą wysypkę (*pokrzywkę*)
- obrzęk, czasami twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu
- zapaść.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów. Należy przerwać stosowanie leku Avandamet.**

Kwasica mleczanowa: Zwiększenie stężenia kwasu mlekowego we krwi (*kwasica mleczanowa*) jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym metforminy. Najczęściej występuje ona u osób z ciężką chorobą nerek. Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- przyspieszony oddech
- uczucie zimna
- ból brzucha, nudności i wymioty.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią takie objawy. Należy przerwać stosowanie leku Avandamet.**

Zatrzymanie płynów i niewydolność serca: Avandamet może spowodować zatrzymanie wody w organizmie (*zatrzymanie płynów*), które prowadzi do obrzęków i zwiększenia masy ciała. Nadmiar płynu w organizmie może powodować pogorszenie istniejących chorób serca lub prowadzić do niewydolności serca. Jest to bardziej prawdopodobne, jeśli pacjent stosuje również inne leki przeciwcukrzycowe (jak insulina), jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, lub jeśli pacjent jest w wieku powyżej 65 lat. **Należy regularnie kontrolować masę ciała; w przypadku szybkiego jej zwiększenia należy skontaktować się z lekarzem.** Objawy niewydolności serca obejmują:

- skrócony oddech, budzenie się w nocy ze skróconym oddechem
- łatwe męczenie się podczas niewielkich wysiłków fizycznych takich jak chodzenie
- szybkie zwiększenie masy ciała
- obrzęki wokół kostek lub obrzęki stóp.

➔ **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów – zarówno jeśli wystąpią po raz pierwszy, jak również gdy nastąpi nasilenie objawów już występujących.**

Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (*hipoglikemia*): Jeśli pacjent stosuje Avandamet z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, to zwiększa się prawdopodobieństwo zmniejszenia stężenia glukozy we krwi poniżej granicy normy. Wczesne objawy zmniejszenia stężenia glukozy we krwi to:

- drżenie, pocenie się, omdlenie
- nerwowość, kołatanie serca

- głód.

Objawy mogą się nasilać, prowadząc do stanu splątania i utraty przytomności.

➔ **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów. Może być konieczne zmniejszenie dawek stosowanych leków.

Choroby wątroby: Przed rozpoczęciem stosowania leku Avandamet lekarz zaleci wykonanie badania krwi w celu oceny czynności wątroby. Badania te mogą być powtarzane co pewien czas. Następujące objawy mogą świadczyć o chorobie wątroby:

- nudności i wymioty
- ból brzucha
- utrata łaknienia
- ciemne zabarwienie moczu.

➔ **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpią takie objawy.

Choroby oczu: U osób z cukrzycą może wystąpić obrzęk siatkówki w tylnej części oka, który może powodować niewyraźne widzenie (*obrzęk plamki żółtej*). U pacjentów stosujących Avandamet lub podobne leki rzadko występował obrzęk plamki żółtej, albo dochodziło do pogorszenia obrzęku już istniejącego.

➔ **Należy omówić z lekarzem** wszelkie obawy dotyczące wzroku.

Złamania kości: U pacjentów z cukrzycą mogą wystąpić złamania kości. Ryzyko może być większe u pacjentów, zwłaszcza kobiet, przyjmujących rozyglitazon dłużej niż rok. Najczęściej występują złamania kości stóp, dłoni lub ramion.

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból brzucha, mdłości (nudności), wymioty, biegunka lub utrata łaknienia.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból w klatce piersiowej (*dławica piersiowa*)
- złamania kości
- zmniejszenie liczby komórek krwi (*niedokrwistość*)
- niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi
- zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
- zawroty głowy
- zaparcia
- zmniejszenie stężenia glukozy we krwi poniżej normy (*hipoglikemia*)
- obrzęki spowodowane zatrzymaniem wody
- metaliczny smak w ustach.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- nagromadzenie płynu w płucach (*obrzęk płuc*) powodujące skrócenie oddechu
- niewydolność serca
- obrzęk siatkówki w tylnej części oka (*obrzęk plamki żółtej*)
- nieprawidłowa czynność wątroby (*zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*).

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- reakcje alergiczne
- zapalenie wątroby
- zmniejszenie ilości witaminy B₁₂ we krwi
- szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała spowodowane zatrzymaniem płynów

- zwiększenie stężenia kwasu mlekowego we krwi.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych

- ➔ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę**, jeżeli którykolwiek z wymienionych objawów niepożądanych nasili się lub stanie się dokuczliwy, albo jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ AVANDAMET

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Avandamet po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Jeśli pacjentowi pozostaną niepotrzebne tabletki, nie należy wyrzucać ich do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Avandamet

Substancjami czynnymi leku są rozyglitazon i metformina. Tabletki leku Avandamet dostępne są w różnych dawkach. Każda tabletka zawiera odpowiednio: 1 mg rozyglitazonu i 500 mg metforminy lub 2 mg rozyglitazonu i 500 mg metforminy, lub 2 mg rozyglitazonu i 1000 mg metforminy, lub 4 mg rozyglitazonu i 1000 mg metforminy.

Inne składniki leku to: glikolan sodowy skrobi, hypromeloza (E464), celuloza mikrokryształiczna (E460), laktoza jednowodna, powidon (E1201), magnezu stearynian, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, żelaza tlenek żółty lub czerwony (E172).

Jak wygląda lek AVANDAMET i co zawiera opakowanie

Avandamet 1 mg/500 mg ma postać żółtych tabletek powlekanych, oznaczonych „gsk” na jednej stronie i „1/500” na drugiej.

Avandamet 2 mg/500 mg ma postać białoróżowych tabletek powlekanych, oznaczonych „gsk” na jednej stronie i „2/500” na drugiej.

Wymienione powyżej rodzaje tabletek dostarczane są w opakowaniach zawierających 28, 56, 112, 3x112 lub 360 tabletek powlekanych w blistrach.

Avandamet 2 mg/1000 mg ma postać żółtych tabletek powlekanych, oznaczonych „gsk” na jednej stronie i „2/1000” na drugiej.

Avandamet 4 mg/1000 mg ma postać różowych tabletek powlekanych, oznaczonych „gsk” na jednej stronie i „4/1000” na drugiej.

Wymienione powyżej rodzaje tabletek dostarczane są w opakowaniach zawierających 14, 28, 56, 2x56, 3x56 lub 180 tabletek powlekanych w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań i nie wszystkie dawki leku muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.

Wytwórca: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Hiszpania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 Export Ltd. Eesti filiaal
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 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nie dopuszczenie do obrotu