

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AVANDIA 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține rosiglitazonă 2 mg sub formă de maleat de rosiglitazonă.

Excipienți

Conține lactoză (aproximativ 108 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz marcate cu "GSK" pe una dintre fețe și cu "2" pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rosiglitazona este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

în monoterapie:

- la pacienții (în special pacienți supraponderali) la care afecțiunea este controlată inadecvat prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metformina nu este utilizabilă datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformină, la pacienții (în special pacienți supraponderali) cu glicemia insuficient controlată, în ciuda dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie
- un derivat de sulfoniluree numai la pacienții care prezintă intoleranță la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată, în ciuda monoterapiei cu sulfoniluree

în terapia orală triplă în combinație cu:

- metformină și un derivat de sulfoniluree la pacienții (în special pacienți supraponderali) cu glicemia insuficient controlată, în ciuda terapiei orale duble (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

De regulă, tratamentul cu rosiglitazonă se începe cu 4 mg pe zi. Această doză poate fi crescută la 8 mg pe zi după 8 săptămâni de tratament dacă este necesar un control glicemic mai bun. În cazul pacienților cărora li se administrează rosiglitazona în asociere cu o sulfoniluree, creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Rosiglitazona poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi.

Rosiglitazona poate fi administrată cu sau fără alimente.

Vârstnici (vezi pct. 4.4 Retenția hidrică și insuficiența cardiacă)

La vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 Retenția hidrică și insuficiența cardiacă)

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), rosiglitazona trebuie utilizată cu prudență la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Rosiglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea rosiglitazonei la pacienții sub 10 ani. Pentru copiii între 10 și 17 ani, există date limitate privind utilizarea rosiglitazonei în monoterapie (vezi pct. 5.1 și 5.2). Datele disponibile nu susțin eficacitatea la copii și de aceea nu se recomandă folosirea la această grupă de vârstă.

4.3 Contraindicații

Utilizarea rosiglitazonei este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clase NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST) (vezi pct. 4.4)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Trebuie evaluată individual posibila contribuție a retenției hidrice la creșterea greutateii corporale, deoarece foarte rar a fost raportată creșterea excesivă și rapidă a greutateii corporale ca un semn de retenție hidrică. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină sau sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutateii corporale și insuficiența cardiacă. Dacă rosiglitazona este utilizată în asociere cu metformină sau insulină, este recomandată intensificarea monitorizării pacienților. Tratamentul cu rosiglitazonă trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace.

Insuficiența cardiacă s-a raportat mai frecvent la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă: edemul și insuficiența cardiacă au fost, de asemenea, raportate mai frecvent la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O atenție deosebită trebuie manifestată la pacienții peste 75 ani, datorită experienței limitate la această grupă de pacienți. Deoarece AINS și rosiglitazona pot provoca retenție hidrică, administrarea lor concomitentă poate crește riscul de edem.

Asocierea cu insulină

În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Atât insulina cât și rosiglitazona sunt asociate cu retenție hidrică, iar administrarea concomitentă poate crește riscul de apariție al edemelor și ar putea crește riscul de apariție al bolii cardiace ischemice. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

Cardiopia ischemică

O analiză retrospectivă a datelor din 42 studii clinice agregate pe termen scurt indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Cu toate acestea, per global, datele disponibile cu privire la riscul de apariție a ischemiei cardiace sunt neconcludente (vezi pct. 4.8). Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

Sindromul coronarian acut (SCA)

Pacienții care suferă de SCA nu au fost evaluați în studiile clinice controlate cu rosiglitazonă. Datorită posibilei dezvoltări a insuficienței cardiace la acești pacienți, tratamentul cu rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții care prezintă un eveniment coronarian acut și trebuie întrerupt în timpul fazei acute (vezi pct. 4.3).

Monitorizarea funcției hepatice

În cadrul utilizării după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de disfuncții hepatocelulare (vezi pct. 4.8). Experiența este limitată în ceea ce privește pacienții cu valori serice mari ale enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale). De aceea, la toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu rosiglitazonă și, ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu rosiglitazonă ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienți apar semne și simptome de disfuncție hepatică, cum sunt senzație inexplicabilă de greață, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Până la sosirea rezultatelor de laborator, decizia privind continuarea tratamentului cu rosiglitazonă trebuie să țină cont de situația clinică. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare

Privitor la administrarea de tiazolidindione, inclusiv a rosiglitazonei, au existat raportări post-autorizare de apariție sau de agravare a edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale. În cazul multora dintre acești pacienți a existat concomitent un edem al extremităților. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între administrarea de rosiglitazonă și apariția edemului macular, dar medicii specialiști care prescriu AVANDIA trebuie să fie avertizați în legătură cu posibilitatea apariției edemului macular dacă pacienții raportează tulburări de vedere și trebuie luată în considerare trimiterea acestora la medicul oftalmolog pentru consult de specialitate.

Creșterea greutății corporale

În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creșterea greutății corporale, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea pacientului trebuie determinată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

Anemia

Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu rosiglitazonă, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia

La pacienții cărora li se administrează rosiglitazonă în terapie asociată cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină, există riscul de hipoglicemie în funcție de doză. Este necesară intensificarea monitorizării pacienților și reducerea dozei de medicament administrat concomitent.

Terapia orală triplă

Administrarea rosiglitazonei în terapie orală triplă, în combinație cu metformină și un derivat de sulfoniluree, poate fi asociată cu un risc crescut de retenție de lichide și de insuficiență cardiacă, precum și de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a pacientului și poate fi necesară ajustarea

dozei de derivat de sulfoniluree. Decizia de a începe terapia orală triplă ar trebui să includă luarea în considerare a alternativei de a trece la insulină.

Tulburări osoase

Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții tratați cu rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin (vezi pct. 4.8). Majoritatea fracturilor au apărut la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale. La pacienții de sex feminin, această incidență crescută a fost observată după primul an de tratament și s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată. Riscul de fractură trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

Altele

Femeile aflate în premenopauză au fost tratate cu rosiglitazonă în timpul studiilor clinice. Deși în cadrul studiilor preclinice s-au observat dezechilibre hormonale (vezi pct. 5.3), nu s-au observat reacții adverse semnificative clinic asociate cu tulburări menstruale. Ca o consecință a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină este posibilă reluarea ovulației. Paciente trebuie avertizate asupra riscului sarcinii, iar dacă o pacientă dorește să rămână însărcinată sau dacă se instalează sarcina, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

Rosiglitazona trebuie administrată cu precauție în timpul administrării concomitente a inhibitorilor de CYP2C8 (de exemplu, gemfibrozil) sau inductorilor (de exemplu, rifampicină). Glicemia trebuie monitorizată atent. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de rosiglitazonă în posologia recomandată sau modificarea tratamentului diabetului (vezi pct. 4.5).

Comprimatele AVANDIA conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au demonstrat că rosiglitazona este metabolizată predominant de către CYP2C8 și într-o mică măsură de CYP2C9.

Administrarea concomitentă de rosiglitazonă cu gemfibrozil (un inhibitor al CYP2C8) a determinat creșterea de două ori a concentrației plasmatice de rosiglitazonă. Deoarece există posibilitatea creșterii riscului de reacții adverse în funcție de doză, poate fi necesară o reducere a dozei de rosiglitazonă. Trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de rosiglitazonă cu rifampicină (un inductor al CYP2C8) a determinat scăderea cu 66% a concentrațiilor plasmatice de rosiglitazonă. Nu poate fi exclus faptul că și alți inducitori (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare) pot afecta, de asemenea, expunerea la rosiglitazonă. Poate fi necesară creșterea dozei de rosiglitazonă. Trebuie luată în considerare monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative clinic cu substraturi sau inhibitori de CYP2C9.

Administrarea concomitentă cu antidiabetice orale, metformină, glibenclamidă și acarboză, nu a determinat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic cu rosiglitazona. Consumul moderat de alcool în timpul tratamentului cu rosiglitazonă nu are efecte asupra glicemiei.

Nu s-au observat interacțiuni relevante clinic în cazul administrării rosiglitazonei concomitent cu digoxină, warfarină, care este substrat al CYP2C9, nifedipină, etinilestradiol sau noretindronă, care sunt substraturi ale CYP3A4.

4.6 Sarcina și alăptarea

La om, s-a raportat că rosiglitazona traversează bariera feto-placentară și este decelabilă în țesuturile fetale. Nu există date adecvate privind utilizarea rosiglitazonei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Rosiglitazona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

În studiile la animale rosiglitazona a fost detectată în laptele femelelor care alăptau. Nu se știe dacă alăptarea poate duce la expunerea sugarului la medicament. De aceea, rosiglitazona nu trebuie utilizată la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Avandia nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Date obținute din studii clinice

Reacțiile adverse pentru fiecare schemă de tratament sunt prezentate mai jos, clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvența absolută. Pentru reacțiile adverse legate de doze, categoria de frecvență reflectă doza mai mare de rosiglitazonă. Frecvențele nu țin cont de alți factori cum ar fi durata studiului, condițiile preexistente și particularitățile de bază ale pacientului. Frecvențele reacțiilor adverse sunt desemnate pe baza experienței din studiile clinice și pot să nu reflecte frecvența reacțiilor adverse din experiența clinică obișnuită. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$, $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

În tabelul 1 sunt listate reacțiile adverse identificate în urma unui rezumat al studiilor clinice la care au participat mai mult de 5000 de pacienți tratați cu rosiglitazonă. La fiecare clasă de organ, aparat și sistem, reacțiile adverse sunt prezentate în tabel în ordine descrescătoare a frecvenței pentru schema de tratament cu rosiglitazonă în monoterapie. În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii gravității.

Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza datelor din studiile clinice

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de schema de tratament			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Tulburări hematologice și limfatice				
anemie	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
leucopenie			frecvente	
trombocitopenie			frecvente	
granulocitopenie				frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție				
hipercolesterolemie ¹	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
hipertrigliceridemie	frecvente		frecvente	
hiperlipemie	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
creștere în greutate	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
creșterea apetitului	frecvente		mai puțin frecvente	
hipoglicemie		frecvente	foarte frecvente	foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos				
amețeală*		frecvente	frecvente	
cefalee*				frecvente
Tulburări cardiace				
insuficiență cardiacă ²		frecvente	frecvente	frecvente
cardiopatie ischemică ^{3*}	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
Tulburări gastro-intestinale				
constipație	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
fracturi ⁴	frecvente	frecvente	frecvente	
mialgie*				frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
edeme	frecvente	frecvente	foarte frecvente	foarte frecvente

RSG - Rosiglitazonă monoterapie; RSG + MET - Rosiglitazonă cu metformină; RSG + SU - Rosiglitazonă cu sulfoniluree; RSG + MET + SU - Rosiglitazonă cu metformină și sulfoniluree

*Categorია de frecvența de “fundal” a acestor evenimente, așa cum reiese din datele de la grupul placebo, în cadrul studiilor clinice, este “frecventă”.

¹ Hipercolesterolemia a fost raportată până la 5,3% dintre pacienții tratați cu rosiglitazonă (monoterapie, terapie orală dublă sau triplă). Valorile crescute ale colesterolului total au fost asociate cu creșterea valorilor LDL-colesterolului și HDL-colesterolului, dar raportul colesterol total: HDL-colesterol a rămas nemodificat sau s-a ameliorat. În ansamblu, aceste creșteri au fost, în general, ușoare până la moderate și nu au necesitat, de regulă, întreruperea tratamentului.

² A fost observată o creștere a incidenței insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona a fost asociată la tratamentul cu sulfoniluree (ca terapie duală sau triplă), creștere ce apare a fi mai mare în cazul dozei de 8 mg rosiglitazonă comparativ cu 4 mg rosiglitazonă (doza zilnică totală). Incidența insuficienței cardiace în cazul terapiei orale triple a fost 1,4% în principalul studiu dublu-orb, comparativ cu 0,4% în cazul terapiei duble metformină plus sulfoniluree. Incidența insuficienței cardiace în asociere cu insulina (rosiglitazona asociată cu tratamentul cu insulină stabilit) a fost 2,4%, comparativ cu insulina în monoterapie, 1,1%. Mai

mult, la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasele NYHA I-II, într-un studiu cu durată de un an, controlat cu placebo, s-a constatat agravarea sau posibila agravare a insuficienței cardiace la 6,4% dintre pacienții tratați cu rosiglitazonă, față de 3,5% dintre pacienții tratați cu placebo.

³ Într-o analiză retrospectivă a datelor din 42 studii clinice agregate pe termen scurt, incidența generală a evenimentelor asociate în mod tipic cu cardiopatia ischemică a fost mai mare în cazul tratamentului cu rosiglitazonă, 2,00% versus comparatori activi asociați și placebo, 1,53% [risc relativ (RR) 1,30 (interval de încredere (II) 95% 1,004 – 1,69)]. Acest risc a fost crescut când rosiglitazona a fost adăugată la tratamentul cu insulină stabilit și la pacienții cărora li se administrează nitrați pentru o boală cardiacă ischemică cunoscută. În cadrul unei actualizări a acestei analize retrospective care a inclus 10 studii ulterioare care au îndeplinit criteriile pentru includere, dar nu au fost disponibile la momentul analizei originale, incidența globală a evenimentelor asociate în mod tipic cu cardiopatia ischemică nu a fost diferită din punct de vedere statistic în cazul schemelor de administrare cu rosiglitazonă, 2,21% față de comparatorii activi asociați și placebo, 2,08% [RR 1,098 (II 95% 0,809 – 1,354)]. Într-un studiu prospectiv privind efectele cardiovasculare (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), criteriile finale de evaluare principale privind decesul cardiovascular sau spitalizare au fost similare pentru rosiglitazonă și comparatorii activi [RR 0,99 (II 95% 0,85 - 1,16)]. Alte două studii clinice controlate randomizate, prospective, pe termen lung (9620 de pacienți, durată studiului > 3 ani în fiecare studiu), care au comparat rosiglitazona cu alte câteva medicamente antidiabetice orale autorizate sau cu placebo, nu au confirmat sau exclus riscul potențial de apariție a ischemiei cardiace. Per global, datele disponibile asupra riscului de apariție a ischemiei cardiace nu sunt concludente.

⁴ Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții cărora li se administrează rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin. Într-un studiu cu monoterapie, incidența la pacienții de sex feminin cărora li se administrează rosiglitazonă a fost de 9,3% (2,7 pacienți per 100 pacienți ani) comparativ cu 5,1% (1,5 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării metforminei sau 3,5% (1,3 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării glibenclamidei. În alt studiu pe termen lung, s-a observat o incidență crescută a fracturilor la subiecții din grupul la care s-a administrat rosiglitazonă în asociere comparativ cu grupul de control activ [8,3% comparativ cu 5,3%, risc relativ 1,57 (II 95% 1,26 - 1,97)]. Riscul de apariție a fracturilor a părut să fie mai mare la pacienții de sex feminin comparativ cu grupul de control [11,5% comparativ cu 6,3%, risc relativ 1,82 (II 95% 1,37 - 2,41)], decât la pacienții de sex masculin comparativ cu grupul de control [5,3% comparativ cu 4,3%, risc relativ 1,23 (II 95% 0,85 - 1,77)]. Sunt necesare date suplimentare pentru a determina dacă există un risc crescut de apariție a fracturilor la pacienții de sex masculin după o perioadă mai lungă de urmărire. Majoritatea fracturilor au fost raportate la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice dublu-orb cu rosiglitazonă, incidența creșterii valorii ALT de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, a fost egală cu cea înregistrată în grupul tratat cu placebo (0,2%) și a fost mai mică decât în cazul medicamentelor folosite pentru comparație (0,5% metformină sau derivați de sulfoniluree). Incidența tuturor evenimentelor adverse hepatice și biliare a fost <1,5% în toate grupurile de tratament și similar cu placebo.

Date obținute pe baza experienței de după punerea pe piață

În plus față de reacțiile adverse identificate în urma studiilor clinice, reacțiile adverse prezentate în tabelul 2 au fost identificate după punerea pe piață a rosiglitazonei. Clasele de frecvență sunt definite astfel: rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ și foarte rare $< 1/10000$, inclusiv cazurile izolate.

Tabelul 2. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza experienței de după punerea pe piață

Reacții adverse	Frecvență
Tulburări metabolice și de nutriție	
creștere în greutate rapidă și excesivă	foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat)	
reacție anafilactică	foarte rare
Tulburări oculare	
edem macular	rare
Tulburări cardiace	
insuficiență cardiacă congestivă/edem pulmonar	rare
Tulburări hepatobiliare	
disfuncție hepatică, evidențiată în primul rând prin creșterea valorilor enzimelor hepatice ⁵	rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (vezi Tulburări ale sistemului imunitar)	
edem angioneurotic	foarte rare
reacții cutanate (de exemplu urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii)	foarte rare

⁵Au fost raportate cazuri rare de creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și de disfuncție hepatocelulară. În cazuri foarte rare s-au raportat decese.

4.9 Supradozaj

Datele privind supradozajul la om sunt limitate. În studiile clinice efectuate la voluntari, rosiglitazona administrată în doze orale unice de până la 20 mg, a fost bine tolerată.

În caz de supradozaj, se recomandă inițierea tratamentului adecvat de susținere a funcțiilor vitale, în funcție de starea clinică a pacientului. Rosiglitazona se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și de aceea nu este eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale, tiazolidindione. Cod ATC: A10B G02

Rosiglitazona este un agonist selectiv al receptorului nuclear $R\gamma$ APP (receptor gama activat al proliferării peroxizomale) și aparține medicamentelor antidiabetice din clasa tiazolidindione. Ea scade glicemia prin micșorarea rezistenței la insulină la nivelul țesutului adipos, musculaturii scheletice și ficatului.

Date preclinice

Acțiunea antihiperglicemică a rosiglitazonei a fost demonstrată pe modele animale de diabet zaharat de tip 2. În plus, rosiglitazona protejează funcția celulelor β , fapt demonstrat prin creșterea masei pancreatice insulare și a conținutului în insulină și previne dezvoltarea hiperglicemiei manifeste pe modele animale de diabet zaharat de tip 2. Rosiglitazona nu stimulează secreția pancreatică de insulină și nu provoacă hipoglicemie la șobolani și șoareci. Metabolitul principal (para-hidroxisulfat), cu afinitate mare pentru $R\gamma$ APP uman solubil, a manifestat o potență relativ mare în testul de toleranță la glucoză efectuat la șoarecii obezi. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost deplin lămurită.

Date din studiile clinice

Efectele rosiglitazonei de scădere a glicemiei se instalează treptat, cu scăderi aproape maxime ale glucozei plasmatice à jeun (GPJ), după aproximativ 8 săptămâni de tratament. Controlul glicemic îmbunătățit este asociat cu o reducere a nivelului glucozei atât înainte de masă cât și postprandial.

Rosiglitazona a fost asociată cu creșterea greutateii corporale. În studiile privind mecanismul de acțiune, creșterea greutateii corporale s-a datorat îndeosebi creșterii stratului de țesut adipos subcutanat asociată cu scăderea țesutului adipos visceral și intra-hepatic.

În concordanță cu mecanismul de acțiune, rosiglitazona scade rezistența la insulină și îmbunătățește funcția celulelor β pancreatice. Ameliorarea controlului glicemiei a fost, de asemenea, asociată cu descreșterea semnificativă a valorii acizilor grași liberi. Ca o consecință a mecanismelor de acțiune diferite, dar complementare, tratamentul cu rosiglitazonă în asociere cu o sulfoniluree sau metformină produce efecte aditive asupra controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

În studii cu o durată maximă de trei ani, rosiglitazona administrată zilnic în una sau două prize determină o îmbunătățire susținută a controlului glicemiei (GPJ și HbA1c). Un efect mai pronunțat de scădere a glucozei a fost observat la pacienții cu obezitate. Nu a fost încă finalizat un studiu concludent cu rosiglitazonă, de aceea beneficiile pe termen lung asociate ameliorării controlului glicemiei nu au fost demonstrate.

Un studiu clinic controlat, activ (cu până la 8 mg rosiglitazonă pe zi sau metformină până la 2 mg pe zi) cu durata de 24 săptămâni a fost efectuat la 197 copii (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. Îmbunătățirea în ceea ce privește HbA1c față de valoarea inițială s-a realizat statistic semnificativ doar în grupul pacienților tratați cu metformină. Rosiglitazona nu a putut demonstra că nu este inferioară metforminei. În urma tratamentului cu rosiglitazonă, nu au existat noi reacții adverse la copii în comparație cu adulții cu diabet zaharat tip de tip 2. Nu sunt disponibile date noi cu privire la eficacitatea și siguranța administrării pe termen lung la copii.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial - Un studiu privind efectele progresiei diabetului) a fost un studiu controlat, multicentric, dublu-orb, cu o durată a tratamentului de 4-6 ani (durata medie de 4 ani), în care rosiglitazona, în doze de 4 până la 8 mg pe zi, a fost comparată cu metformină (500 mg până la 2000 mg pe zi) și glibenclamidă (2,5 până la 15 mg pe zi) la 4351 subiecți recent diagnosticați (≤ 3 ani) cu diabet zaharat de tip 2 și cărora nu li se administrase tratament medicamentos pentru diabet. Tratamentul cu rosiglitazonă a redus semnificativ riscul de eșec al monoterapiei (GPJ $> 10,0$ mmol/l) cu 63% comparativ cu glibenclamida (RR 0,37, IÎ 0,30-0,45) și cu 32% comparativ cu metformina (RR 0,68, IÎ 0,55-0,85) pe durata studiului (până la 72 luni de tratament). Aceasta conduce la o incidență cumulată a eșecului tratamentului de 10,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă, 14,8% pentru pacienții tratați cu metformină și 23,3% pentru pacienții tratați cu glibenclamidă. În ansamblu, 43%, 47% și 42% din subiecții din grupurile tratate cu rosiglitazonă, glibenclamidă, respectiv, metformină, au fost eliminați datorită altor motive decât eșecul monoterapiei. Impactul acestor descoperiri asupra progresiei bolii sau asupra efectelor la nivel microvascular sau macrovascular nu a fost determinat (vezi pct. 4.8). În acest studiu, evenimentele adverse observate au fost în concordanță cu profilul evenimentelor adverse cunoscute pentru fiecare dintre tratamente, incluzând luarea continuă în greutate în urma tratamentului cu rosiglitazonă. La femeile tratate cu rosiglitazonă a fost observată în plus o creștere a incidenței fracturilor osoase (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiul RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Evaluarea obiectivelor cardiovasculare pentru rosiglitazonă și a controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat) a fost un studiu amplu (4447 de pacienți), deschis, prospectiv, controlat (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), în care pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ineficient controlați cu metformină sau sulfoniluree au fost randomizați adăugându-se la tratament rosiglitazonă sau metformină sau sulfoniluree. Durata medie a diabetului zaharat la acești pacienți a fost de aproximativ 7 ani. Criteriul final de evaluare principal stabilit a fost spitalizarea datorată bolilor cardiovasculare (care a inclus spitalizarea determinată de insuficiența cardiacă) sau decesul datorat bolilor cardiovasculare. Dozele medii la sfârșitul tratamentului randomizat sunt prezentate în tabelul următor:

Tratament randomizat†	Doza medie (DS) la sfârșitul tratamentului randomizat
Rosiglitazonă (fie SU sau metformină)	6,7 (1,9) mg
Sulfoniluree (pe fond de metformină)	
Glimepiridă*	3,6 (1,8) mg
Metformină (pe fond de sulfoniluree)	1995,5 (682,6) mg

*Doze similare relativ eficace (adică aproximativ jumătate din doza maximă) pentru alte sulfoniluree (glibenclamidă și glicazidă).

† Pacienți cărora li s-a administrat tratamentul desemnat ca randomizat în asociere cu tratamentul de fond corect și cu date evaluabile.

Nu a fost observată nicio diferență în cadrul criteriului final de evaluare principal stabilit cu privire la numărul evenimentelor apărute în urma administrării rosiglitazonei (321/2220) comparativ cu grupul de control activ (323/2227) (RR 0,99, ÎI 0,85-1,16), îndeplinind criteriile predefinite de non-inferioritate de 1,20 (non-inferioritate $p = 0,02$). RR și ÎI pentru criteriile finale de evaluare secundare au fost: deces datorat oricărei cauze (RR 0,86, ÎI 0,68-1,08), EACM (Evenimente Adverse Cardiace Majore – deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral) (RR 0,93, ÎI 0,74-1,15), deces din cauze cardiovasculare (RR 0,84, ÎI 0,59-1,18), infarct miocardic acut (RR 1,14, ÎI 0,80-1,63) și accident vascular cerebral (RR 0,72, ÎI 0,49-1,06). Într-un sub-studiu după 18 luni, tratamentul adăugat cu rosiglitazonă în terapie duală nu a avut rezultate inferioare în reducerea HbA_{1c} față de asocierea unei sulfoniluree cu metformină. În analiza finală la 5 ani, în timpul tratamentului randomizat cu terapia duală, s-a observat o reducere medie ajustată a HbA_{1c} de 0,14% față de momentul inițial, pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă în asociere cu metformină, comparativ cu o creștere de 0,17% pentru pacienții tratați cu sulfoniluree în asociere cu metformină ($p < 0,0001$ pentru diferența de tratament). A fost observată o reducere medie ajustată a HbA_{1c} de 0,24% în cazul pacienților cărora li se administrează rosiglitazonă în asociere cu sulfoniluree comparativ cu o reducere a HbA_{1c} de 0,10% în cazul pacienților cărora li se administrează metformină în asociere cu sulfoniluree, ($p = 0,0083$ pentru diferența de tratament). S-a observat o creștere semnificativă a insuficienței cardiace (letale și non-letale) (RR 2,10, ÎI 1,35-3,27) și a fracturilor (risc relativ 1,57, ÎI 1,26-1,97) în cazul grupurilor de tratament în care a fost inclusă rosiglitazona, comparativ cu grupul de control activ (vezi pct. 4.4 și 4.8). Au fost retrași 564 de pacienți din studiul de urmărire a efectelor cardiovasculare, ceea ce a însemnat 12,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă și 13% pentru pacienții din grupul de control, reprezentând 7,2% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea efectelor cardiovasculare și 2,0% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea mortalității datorată oricărei cauze.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Biodisponibilitatea absolută a rosiglitazonei după administrarea dozelor de 4 mg și 8 mg este de aproximativ 99%. Concentrația plasmatică maximă a rosiglitazonei se realizează după aproximativ 1 oră de la administrare. Concentrația plasmatică este aproximativ proporțională cu doza în limitele intervalului terapeutic.

Administrarea rosiglitazonei odată cu alimentele nu modifică expunerea generală (ASC), deși comparativ cu administrarea à jeun s-au observat o mică scădere a C_{max} (de aproximativ 20-28%) și o întârziere a t_{max} (aproximativ 1,75 ore). Aceste mici modificări nu sunt semnificative clinic și de aceea nu este necesară administrarea rosiglitazonei în funcție de orarul meselor. Absorbția rosiglitazonei nu este modificată de creșterea pH-ului gastric.

Distribuția

La voluntarii sănătoși volumul aparent de distribuție al rosiglitazonei este de aproximativ 14 litri. Rosiglitazona se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (aproximativ 99,8%); legarea nu este influențată de concentrație sau de vârstă. Principalul metabolit (para-hidroxisulfat) se leagă în proporție foarte mare de proteine ($> 99,99\%$).

Metabolizarea

Rosiglitazona se metabolizează în proporție mare și nu se excretă sub formă nemodificată. Căile majore de metabolizare sunt N-demetilarea și hidroxilarea, urmate de sulfo- și glucuronoconjugare. La om, contribuția

metabolitului principal (para-hidroxisulfat) la acțiunea generală antidiabetică a rosiglitazonei nu a fost încă elucidată deplin și nu este exclus ca metabolitul să contribuie la activitate. Totuși, aceasta nu ridică probleme privind siguranța administrării la populații țintă sau grupe populaționale speciale, deoarece insuficiența hepatică reprezintă o contraindicație și studiile clinice de fază III includ un număr mare de pacienți vârstnici și de pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Studii efectuate *in vitro* au demonstrat că rosiglitazona este metabolizată predominant de CYP2C8 și în măsură mult mai mică de CYP2C9.

Deoarece *in vitro* rosiglitazona nu inhibă semnificativ CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A sau 4A, probabilitatea unor interacțiuni metabolice semnificative cu substanțele metabolizate de aceste izoenzime P450 este mică. *In vitro*, rosiglitazona a demonstrat o inhibiție moderată a CYP2C8 (CI₅₀ 18 μM) și o inhibiție mică a CYP2C9 (CI₅₀ 50 μM) (vezi pct. 4.5). Un studiu de interacțiune *in vivo* cu warfarină a arătat că rosiglitazona nu interacționează cu substraturile CYP2C9.

Eliminarea

Clearance-ul plasmatic total al rosiglitazonei este de aproximativ 3 l/oră și timpul de înjumătățire prin eliminare terminal este de aproximativ 3-4 ore. Nu există dovezi de acumulare neașteptată a rosiglitazonei după administrarea o dată sau de două ori pe zi. Calea principală de excreție este cea urinară, aproximativ 2/3 din doză; aproximativ 25% din doza administrată se elimină prin scaun. În urină sau în materiile fecale nu s-a detectat medicamentul nemodificat. Timpul de înjumătățire terminal al radioactivității a fost de aproximativ 130 ore, demonstrând că eliminarea metaboliților este foarte lentă. După administrări repetate, este de așteptat acumularea de metaboliți în plasmă, mai ales a metabolitului principal (para-hidroxi benzoat), pentru care se anticipează o mărime de 8 ori a acumulării.

Grupe populaționale speciale

Sex: analiza farmacocinetică a populației globale nu a arătat diferențe marcate privind parametrii farmacocinetici ai rosiglitazonei la bărbați și femei.

Vârstnici: analiza farmacocinetică a populației globale a demonstrat că vârsta nu influențează semnificativ farmacocinetica rosiglitazonei.

Copii și adolescenți: analizele farmacocinetice populaționale, efectuate la 96 de copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani cu greutatea între 35 și 178 kg, au sugerat o medie similară a Cl/F între copii și adulți. Cl/F individual la copii a fost în același interval ca în datele individuale pentru adulți. Cl/F pare a fi independent de vârstă, dar crește cu greutatea la pacienții copii.

Insuficiență hepatică: la pacienții cu ciroză hepatică cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), C_{max} și ASC pentru forma nelegată au fost de 2-3 ori mai mari decât la subiecții normali. Variabilitatea dintre subiecți a fost mare, cu o diferență interindividuală pentru ASC a formei nelegate de 7 ori.

Insuficiență renală: nu există diferențe semnificative clinic ale farmacocineticii rosiglitazonei la pacienții cu insuficiență renală sau în stadiul final al bolii renale sub dializă cronică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate la animalele de laborator cu o posibilă relevanță clinică au constatat în: creșterea volumului plasmatic însoțită de scăderea parametrilor eritrocitari și creșterea greutateii cordului. S-au observat, de asemenea, creșterea greutateii hepatice, a ALT plasmatic (numai la câine) și a țesutului adipos. Efecte similare au fost observate și în cazul altor tiazolidindione.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, administrarea de rosiglitazonă la șobolan în timpul perioadei de mijloc sau finale a gestației a fost asociată cu decese fetale și întârzierea dezvoltării fetale. În plus, rosiglitazona a inhibat sinteza estradiolului ovarian și pe cea a progesteronului și a scăzut valorile plasmatice ale acestor hormoni, ducând la afectarea ciclurilor estrogenice și menstruale și a fertilității (vezi pct. 4.4).

Pe modele animale de polipoză adenomatoasă familială (PAF), tratamentul cu rosiglitazonă în doze de 200 de ori mai mari decât doza activă farmacologic a crescut numărul tumorilor din colon. Relevanța acestor constatări nu este cunoscută. *In vitro*, rosiglitazona favorizează diferențierea și reversia modificărilor mutagene a celulelor cancerului de colon uman. Într-o baterie de teste de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo*, rosiglitazona nu a demonstrat proprietăți genotoxice; în studiile realizate în cadrul unui ciclu de viață la 2 specii de rozătoare nu s-au evidențiat tumori de colon.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Hipromeloză

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu.

Filmul comprimatului (Opadry roz OY-L-24802):

Hipromeloză 6cP

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3000

Lactoză monohidrat

Triacetat de glicerol

Oxid roșu de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere opace din PVC/Al conținând 56, 112, 168 sau 180 comprimate filmate sau cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 56 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : 11 iulie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației : 11 iulie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AVANDIA 4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține rosiglitazonă 4 mg sub formă de maleat de rosiglitazonă.

Excipienți

Conține lactoză (aproximativ 105 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare portocalie marcate cu "GSK" pe una dintre fețe și cu "4" pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rosiglitazona este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

în monoterapie:

- la pacienții (în special pacienți supraponderali) la care afecțiunea este controlată inadecvat prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metformina nu este utilizabilă datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformină, la pacienții (în special pacienți supraponderali) cu glicemia insuficient controlată, în ciuda dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie
- un derivat de sulfoniluree numai la pacienții care prezintă intoleranță la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată, în ciuda monoterapiei cu sulfoniluree

în terapia orală triplă în combinație cu:

- metformină și un derivat de sulfoniluree la pacienții (în special pacienți supraponderali) cu glicemia insuficient controlată, în ciuda terapiei orale duble (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

De regulă, tratamentul cu rosiglitazonă se începe cu 4 mg pe zi. Această doză poate fi crescută la 8 mg pe zi după 8 săptămâni de tratament dacă este necesar un control glicemic mai bun. În cazul pacienților cărora li se administrează rosiglitazona în asociere cu o sulfoniluree, creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Rosiglitazona poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi.

Rosiglitazona poate fi administrată cu sau fără alimente.

Vârstnici (vezi pct. 4.4 Retenția hidrică și insuficiența cardiacă)

La vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 Retenția hidrică și insuficiența cardiacă)

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), rosiglitazona trebuie utilizată cu prudență la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Rosiglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea rosiglitazonei la pacienții sub 10 ani. Pentru copiii între 10 și 17 ani, există date limitate privind utilizarea rosiglitazonei în monoterapie (vezi pct. 5.1 și 5.2). Datele disponibile nu susțin eficacitatea la copii și de aceea nu se recomandă folosirea la această grupă de vârstă.

4.3 Contraindicații

Utilizarea rosiglitazonei este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clase NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST) (vezi pct. 4.4)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză–Trebuie evaluată individual posibila contribuție a retenției hidrice la creșterea greutateii corporale, deoarece foarte rar a fost raportată creșterea excesivă și rapidă a greutateii corporale ca un semn de retenție hidrică. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină sau sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutateii corporale și insuficiența cardiacă. Dacă rosiglitazona este utilizată în asociere cu metformină sau insulină, este recomandată intensificarea monitorizării pacienților. Tratamentul cu rosiglitazonă trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace.

Insuficiența cardiacă s-a raportat mai frecvent la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă; edemul și insuficiența cardiacă au fost, de asemenea, raportate mai frecvent la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O atenție deosebită trebuie manifestată la pacienții peste 75 ani, datorită experienței limitate la această grupă de pacienți. Deoarece AINS și rosiglitazona pot provoca retenție hidrică, administrarea lor concomitentă poate crește riscul de edem.

Asocierea cu insulină

În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Atât insulina cât și rosiglitazona sunt asociate cu retenție hidrică, iar administrarea concomitentă poate crește riscul de apariție al edemelor și ar putea crește riscul de apariție al bolii cardiace ischemice. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

Cardiopia ischemică

O analiză retrospectivă a datelor din 42 studii clinice agregate pe termen scurt indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Cu toate acestea, per global, datele disponibile cu privire la riscul de apariție a ischemiei cardiace sunt neconcludente (vezi pct. 4.8). Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

Sindromul coronarian acut (SCA)

Pacienții care suferă de SCA nu au fost evaluați în studiile clinice controlate cu rosiglitazonă. Datorită posibilei dezvoltări a insuficienței cardiace la acești pacienți, tratamentul cu rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții care prezintă un eveniment coronarian acut și trebuie întrerupt în timpul fazei acute (vezi pct. 4.3).

Monitorizarea funcției hepatice

În cadrul utilizării după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de disfuncții hepatocelulare (vezi pct. 4.8). Experiența este limitată în ceea ce privește pacienții cu valori serice mari ale enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale). De aceea, la toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu rosiglitazonă și, ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu rosiglitazonă ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienți apar semne și simptome de disfuncție hepatică, cum sunt senzație inexplicabilă de greață, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Până la sosirea rezultatelor de laborator, decizia privind continuarea tratamentului cu rosiglitazonă trebuie să țină cont de situația clinică. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare

Privitor la administrarea de tiazolidindione, inclusiv a rosiglitazonei, au existat raportări post-autorizare de apariție sau de agravare a edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale. În cazul multora dintre acești pacienți a existat concomitent un edem al extremităților. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între administrarea de rosiglitazonă și apariția edemului macular, dar medicii specialiști care prescriu AVANDIA trebuie să fie avertizați în legătură cu posibilitatea apariției edemului macular dacă pacienții raportează tulburări de vedere și trebuie luată în considerare trimiterea acestora la medicul oftalmolog pentru consult de specialitate.

Creșterea greutății corporale

În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creșterea greutății corporale, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea pacientului trebuie determinată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

Anemia

Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu rosiglitazonă, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia

La pacienții cărora li se administrează rosiglitazonă în terapie asociată cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină, există riscul de hipoglicemie în funcție de doză. Este necesară intensificarea monitorizării pacienților și reducerea dozei de medicament administrat concomitent.

Terapia orală triplă

Administrarea rosiglitazonei în terapie orală triplă, în combinație cu metformină și un derivat de sulfoniluree, poate fi asociată cu un risc crescut de retenție de lichide și de insuficiență cardiacă, precum și de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a pacientului și poate fi necesară ajustarea

dozei de derivat de sulfoniluree. Decizia de a începe terapia orală triplă ar trebui să includă luarea în considerare a alternativei de a trece la insulină.

Tulburări osoase

Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții tratați cu rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin (vezi pct. 4.8). Majoritatea fracturilor au apărut la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale. La pacienții de sex feminin, această incidență crescută a fost observată după primul an de tratament și s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată. Riscul de fractură trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

Altele

Femeile aflate în premenopauză au fost tratate cu rosiglitazonă în timpul studiilor clinice. Deși în cadrul studiilor preclinice s-au observat dezechilibre hormonale (vezi pct. 5.3), nu s-au observat reacții adverse semnificative clinic asociate cu tulburări menstruale. Ca o consecință a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină este posibilă reluarea ovulației. Paciente trebuie avertizate asupra riscului sarcinii, iar dacă o pacientă dorește să rămână însărcinată sau dacă se instalează sarcina, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

Rosiglitazona trebuie administrată cu precauție în timpul administrării concomitente a inhibitorilor de CYP2C8 (de exemplu, gemfibrozil) sau inductorilor (de exemplu, rifampicină). Glicemia trebuie monitorizată atent. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de rosiglitazonă în posologia recomandată sau modificarea tratamentului diabetului (vezi pct. 4.5).

Comprimatele AVANDIA conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au demonstrat că rosiglitazona este metabolizată predominant de către CYP2C8 și într-o mică măsură de CYP2C9.

Administrarea concomitentă de rosiglitazonă cu gemfibrozil (un inhibitor al CYP2C8) a determinat creșterea de două ori a concentrației plasmatice de rosiglitazonă. Deoarece există posibilitatea creșterii riscului de reacții adverse în funcție de doză, poate fi necesară o reducere a dozei de rosiglitazonă. Trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de rosiglitazonă cu rifampicină (un inductor al CYP2C8) a determinat scăderea cu 66% a concentrațiilor plasmatice de rosiglitazonă. Nu poate fi exclus faptul că și alți inducitori (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare) pot afecta, de asemenea, expunerea la rosiglitazonă. Poate fi necesară creșterea dozei de rosiglitazonă. Trebuie luată în considerare monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative clinic cu substraturi sau inhibitori de CYP2C9.

Administrarea concomitentă cu antidiabetice orale, metformină, glibenclamidă și acarboză, nu a determinat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic cu rosiglitazona. Consumul moderat de alcool în timpul tratamentului cu rosiglitazonă nu are efecte asupra glicemiei.

Nu s-au observat interacțiuni relevante clinic în cazul administrării rosiglitazonei concomitent cu digoxină, warfarină, care este substrat al CYP2C9, nifedipină, etinilestradiol sau noretindronă, care sunt substraturi ale CYP3A4.

4.6 Sarcina și alăptarea

La om, s-a raportat că rosiglitazona traversează bariera feto-placentară și este decelabilă în țesuturile fetale. Nu există date adecvate privind utilizarea rosiglitazonei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Rosiglitazona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

În studiile la animale rosiglitazona a fost detectată în laptele femelelor care alăptează. Nu se știe dacă alăptarea poate duce la expunerea sugarului la medicament. De aceea, rosiglitazona nu trebuie utilizată la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AVANDIA nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Date obținute din studii clinice

Reacțiile adverse pentru fiecare schemă de tratament sunt prezentate mai jos, clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvența absolută. Pentru reacțiile adverse legate de doze, categoria de frecvență reflectă doza mai mare de rosiglitazonă. Frecvențele nu țin cont de alți factori cum ar fi durata studiului, condițiile preexistente și particularitățile de bază ale pacientului. Frecvențele reacțiilor adverse sunt desemnate pe baza experienței din studiile clinice și pot să nu reflecte frecvența reacțiilor adverse din experiența clinică obișnuită. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$, $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

În tabelul 1 sunt listate reacțiile adverse identificate în urma unui rezumat al studiilor clinice la care au participat mai mult de 5000 de pacienți tratați cu rosiglitazonă. La fiecare clasă de organ, aparat și sistem, reacțiile adverse sunt prezentate în tabel în ordine descrescătoare a frecvenței pentru schema de tratament cu rosiglitazonă în monoterapie. În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii gravității.

Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza datelor din studiile clinice

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de schema de tratament			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Tulburări hematologice și limfatice				
anemie	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
leucopenie			frecvente	
trombocitopenie			frecvente	
granulocitopenie				frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție				
hipercolesterolemie ¹	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
hipertrigliceridemie	frecvente		frecvente	
hiperlipemie	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
creștere în greutate	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
creșterea apetitului	frecvente		mai puțin frecvente	
hipoglicemie		frecvente	foarte frecvente	foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos				
amețeală*		frecvente	frecvente	
cefalee*				frecvente
Tulburări cardiace				
insuficiență cardiacă ²		frecvente	frecvente	frecvente
cardiopatie ischemică ^{3*}	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
Tulburări gastro-intestinale				
constipație	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
fracturi ⁴	frecvente	frecvente	frecvente	
mialgie*				frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
edeme	frecvente	frecvente	foarte frecvente	foarte frecvente

RSG - Rosiglitazonă monoterapie; RSG + MET - Rosiglitazonă cu metformină; RSG + SU - Rosiglitazonă cu sulfoniluree; RSG + MET + SU - Rosiglitazonă cu metformină și sulfoniluree

*Categorია de frecvența de “fundal” a acestor evenimente, așa cum reiese din datele de la grupul placebo, în cadrul studiilor clinice, este “frecventă”.

¹ Hipercolesterolemia a fost raportată până la 5,3% dintre pacienții tratați cu rosiglitazonă (monoterapie, terapie orală dublă sau triplă). Valorile crescute ale colesterolului total au fost asociate cu creșterea valorilor LDL-colesterolului și HDL-colesterolului, dar raportul colesterol total: HDL-colesterol a rămas nemodificat sau s-a ameliorat. În ansamblu, aceste creșteri au fost, în general, ușoare până la moderate și nu au necesitat, de regulă, întreruperea tratamentului.

² A fost observată o creștere a incidenței insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona a fost asociată la tratamentul cu sulfoniluree (ca terapie duală sau triplă), creștere ce apare a fi mai mare în cazul dozei de 8 mg rosiglitazonă comparativ cu 4 mg rosiglitazonă (doza zilnică totală). Incidența insuficienței cardiace în cazul terapiei orale triple a fost 1,4% în principalul studiu dublu-orb, comparativ cu 0,4% în cazul terapiei duble metformină plus sulfoniluree. Incidența insuficienței cardiace în asociere cu insulina (rosiglitazona asociată cu tratamentul cu insulină stabilit) a fost 2,4%, comparativ cu insulina în monoterapie, 1,1%. Mai

mult, la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasele NYHA I-II, într-un studiu cu durată de un an, controlat cu placebo, s-a constatat agravarea sau posibila agravare a insuficienței cardiace la 6,4% dintre pacienții tratați cu rosiglitazonă, față de 3,5% dintre pacienții tratați cu placebo.

³ Într-o analiză retrospectivă a datelor din 42 studii clinice agregate pe termen scurt, incidența generală a evenimentelor asociate în mod tipic cu cardiopatia ischemică a fost mai mare în cazul tratamentului cu rosiglitazonă, 2,00% versus comparatori activi asociați și placebo, 1,53% [risc relativ (RR) 1,30 (interval de încredere (II) 95% 1,004 – 1,69)]. Acest risc a fost crescut când rosiglitazona a fost adăugată la tratamentul cu insulină stabilit și la pacienții cărora li se administrează nitrați pentru o boală cardiacă ischemică cunoscută. În cadrul unei actualizări a acestei analize retrospective care a inclus 10 studii ulterioare care au îndeplinit criteriile pentru includere, dar nu au fost disponibile la momentul analizei originale, incidența globală a evenimentelor asociate în mod tipic cu cardiopatia ischemică nu a fost diferită din punct de vedere statistic în cazul schemelor de administrare cu rosiglitazonă, 2,21% față de comparatorii activi asociați și placebo, 2,08% [RR 1,098 (II 95% 0,809 – 1,354)]. Într-un studiu prospectiv privind efectele cardiovasculare (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), criteriile finale de evaluare principale privind decesul cardiovascular sau spitalizare au fost similare pentru rosiglitazonă și comparatorii activi [RR 0,99 (II 95% 0,85 - 1,16)]. Alte două studii clinice controlate randomizate, prospective, pe termen lung (9620 de pacienți, durată studiului > 3 ani în fiecare studiu), care au comparat rosiglitazona cu alte câteva medicamente antidiabetice orale autorizate sau cu placebo, nu au confirmat sau exclus riscul potențial de apariție a ischemiei cardiace. Per global, datele disponibile asupra riscului de apariție a ischemiei cardiace nu sunt concludente.

⁴ Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții cărora li se administrează rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin. Într-un studiu cu monoterapie, incidența la pacienții de sex feminin cărora li se administrează rosiglitazonă a fost de 9,3% (2,7 pacienți per 100 pacienți ani) comparativ cu 5,1% (1,5 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării metforminei sau 3,5% (1,3 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării glibenclamidei. În alt studiu pe termen lung, s-a observat o incidență crescută a fracturilor la subiecții din grupul la care s-a administrat rosiglitazonă în asociere comparativ cu grupul de control activ [8,3% comparativ cu 5,3%, risc relativ 1,57 (II 95% 1,26 - 1,97)]. Riscul de apariție a fracturilor a părut să fie mai mare la pacienții de sex feminin comparativ cu grupul de control [11,5% comparativ cu 6,3%, risc relativ 1,82 (II 95% 1,37 - 2,41)], decât la pacienții de sex masculin comparativ cu grupul de control [5,3% comparativ cu 4,3%, risc relativ 1,23 (II 95% 0,85 - 1,77)]. Sunt necesare date suplimentare pentru a determina dacă există un risc crescut de apariție a fracturilor la pacienții de sex masculin după o perioadă mai lungă de urmărire. Majoritatea fracturilor au fost raportate la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice dublu-orb cu rosiglitazonă, incidența creșterii valorii ALT de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, a fost egală cu cea înregistrată în grupul tratat cu placebo (0,2%) și a fost mai mică decât în cazul medicamentelor folosite pentru comparație (0,5% metformină sau derivați de sulfoniluree). Incidența tuturor evenimentelor adverse hepatice și biliare a fost <1,5% în toate grupurile de tratament și similar cu placebo.

Date obținute pe baza experienței de după punerea pe piață

În plus față de reacțiile adverse identificate în urma studiilor clinice, reacțiile adverse prezentate în tabelul 2 au fost identificate după punerea pe piață a rosiglitazonei. Clasele de frecvență sunt definite astfel: rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ și foarte rare $< 1/10000$, inclusiv cazurile izolate.

Tabelul 2. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza experienței de după punerea pe piață

Reacții adverse	Frecvență
Tulburări metabolice și de nutriție	
creștere în greutate rapidă și excesivă	foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat)	
reacție anafilactică	foarte rare
Tulburări oculare	
edem macular	rare
Tulburări cardiace	
insuficiență cardiacă congestivă/edem pulmonar	rare
Tulburări hepatobiliare	
disfuncție hepatică, evidențiată în primul rând prin creșterea valorilor enzimelor hepatice ⁵	rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (vezi Tulburări ale sistemului imunitar)	
edem angioneurotic	foarte rare
reacții cutanate (de exemplu urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii)	foarte rare

⁵Au fost raportate cazuri rare de creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și de disfuncție hepatocelulară. În cazuri foarte rare s-au raportat decese.

4.9 Supradozaj

Datele privind supradozajul la om sunt limitate. În studiile clinice efectuate la voluntari, rosiglitazona administrată în doze orale unice de până la 20 mg, a fost bine tolerată.

În caz de supradozaj, se recomandă inițierea tratamentului adecvat de susținere a funcțiilor vitale, în funcție de starea clinică a pacientului. Rosiglitazona se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și de aceea nu este eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale, tiazolidindione. Cod ATC: A10B G02

Rosiglitazona este un agonist selectiv al receptorului nuclear RyAPP (receptor gama activat al proliferării peroxizomale) și aparține medicamentelor antidiabetice din clasa tiazolidindione. Ea scade glicemia prin micșorarea rezistenței la insulină la nivelul țesutului adipos, musculaturii scheletice și ficatului.

Date preclinice

Acțiunea antihiperglicemică a rosiglitazonei a fost demonstrată pe modele animale de diabet zaharat de tip 2. În plus, rosiglitazona protejează funcția celulelor β , fapt demonstrat prin creșterea masei pancreatice insulare și a conținutului în insulină și previne dezvoltarea hiperglicemiei manifeste pe modele animale de diabet zaharat de tip 2. Rosiglitazona nu stimulează secreția pancreatică de insulină și nu provoacă hipoglicemie la șobolani și șoareci. Metabolitul principal (para-hidroxisulfat), cu afinitate mare pentru RyAPP uman solubil, a manifestat o potență relativ mare în testul de toleranță la glucoză efectuat la șoarecii obezi. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost deplin lămurită.

Date din studiile clinice

Efectele rosiglitazonei de scădere a glicemiei se instalează treptat, cu scăderi aproape maxime ale glucozei plasmatice à jeun (GPJ), după aproximativ 8 săptămâni de tratament. Controlul glicemic îmbunătățit este asociat cu o reducere a nivelului glucozei atât înainte de masă cât și postprandial.

Rosiglitazona a fost asociată cu creșterea greutateii corporale. În studiile privind mecanismul de acțiune, creșterea greutateii corporale s-a datorat îndeosebi creșterii stratului de țesut adipos subcutanat asociată cu scăderea țesutului adipos visceral și intra-hepatic.

În concordanță cu mecanismul de acțiune, rosiglitazona scade rezistența la insulină și îmbunătățește funcția celulelor β pancreatice. Ameliorarea controlului glicemiei a fost, de asemenea, asociată cu descreșterea semnificativă a valorii acizilor grași liberi. Ca o consecință a mecanismelor de acțiune diferite, dar complementare, tratamentul cu rosiglitazonă în asociere cu o sulfoniluree sau metformină produce efecte aditive asupra controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

În studii cu o durată maximă de trei ani, rosiglitazona administrată zilnic în una sau două prize determină o îmbunătățire susținută a controlului glicemiei (GPJ și HbA1c). Un efect mai pronunțat de scădere a glucozei a fost observat la pacienții cu obezitate. Nu a fost încă finalizat un studiu concludent cu rosiglitazonă, de aceea beneficiile pe termen lung asociate ameliorării controlului glicemiei nu au fost demonstrate.

Un studiu clinic controlat, activ (cu până la 8 mg rosiglitazonă pe zi sau metformină până la 2 mg pe zi) cu durata de 24 săptămâni a fost efectuat la 197 copii (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. Îmbunătățirea în ceea ce privește HbA1c față de valoarea inițială s-a realizat statistic semnificativ doar în grupul pacienților tratați cu metformină. Rosiglitazona nu a putut demonstra că nu este inferioară metforminei. În urma tratamentului cu rosiglitazonă, nu au existat noi reacții adverse la copii în comparație cu adulții cu diabet zaharat tip de tip 2. Nu sunt disponibile date noi cu privire la eficacitatea și siguranța administrării pe termen lung la copii.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial - Un studiu privind efectele progresiei diabetului) a fost un studiu controlat, multicentric, dublu-orb, cu o durată a tratamentului de 4-6 ani (durata medie de 4 ani), în care rosiglitazona, în doze de 4 până la 8 mg pe zi, a fost comparată cu metformină (500 mg până la 2000 mg pe zi) și glibenclamidă (2,5 până la 15 mg pe zi) la 4351 subiecți recent diagnosticați (≤ 3 ani) cu diabet zaharat de tip 2 și cărora nu li se administrase tratament medicamentos pentru diabet. Tratamentul cu rosiglitazonă a redus semnificativ riscul de eșec al monoterapiei (GPJ $> 10,0$ mmol/l) cu 63% comparativ cu glibenclamida (RR 0,37, IÎ 0,30-0,45) și cu 32% comparativ cu metformina (RR 0,68, IÎ 0,55-0,85) pe durata studiului (până la 72 luni de tratament). Aceasta conduce la o incidență cumulată a eșecului tratamentului de 10,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă, 14,8% pentru pacienții tratați cu metformină și 23,3% pentru pacienții tratați cu glibenclamidă. În ansamblu, 43%, 47% și 42% din subiecții din grupurile tratate cu rosiglitazonă, glibenclamidă, respectiv, metformină, au fost eliminați datorită altor motive decât eșecul monoterapiei. Impactul acestor descoperiri asupra progresiei bolii sau asupra efectelor la nivel microvascular sau macrovascular nu a fost determinat (vezi pct. 4.8). În acest studiu, evenimentele adverse observate au fost în concordanță cu profilul evenimentelor adverse cunoscute pentru fiecare dintre tratamente, incluzând luarea continuă în greutate în urma tratamentului cu rosiglitazonă. La femeile tratate cu rosiglitazonă a fost observată în plus o creștere a incidenței fracturilor osoase (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiul RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Evaluarea obiectivelor cardiovasculare pentru rosiglitazonă și a controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat) a fost un studiu amplu (4447 de pacienți), deschis, prospectiv, controlat (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), în care pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ineficient controlați cu metformină sau sulfoniluree au fost randomizați adăugându-se la tratament rosiglitazonă sau metformină sau sulfoniluree. Durata medie a diabetului zaharat la acești pacienți a fost de aproximativ 7 ani. Criteriul final de evaluare principal stabilit a fost spitalizarea datorată bolilor cardiovasculare (care a inclus spitalizarea determinată de insuficiența cardiacă) sau decesul datorat bolilor cardiovasculare. Dozele medii la sfârșitul tratamentului randomizat sunt prezentate în tabelul următor:

Tratament randomizat†	Doza medie (DS) la sfârșitul tratamentului randomizat
Rosiglitazonă (fie SU sau metformină)	6,7 (1,9) mg
Sulfoniluree (pe fond de metformină)	
Glimepiridă*	3,6 (1,8) mg
Metformină (pe fond de sulfoniluree)	1995,5 (682,6) mg

*Doze similare relativ eficace (adică aproximativ jumătate din doza maximă) pentru alte sulfoniluree (glibenclamidă și glicazidă).

† Pacienți cărora li s-a administrat tratamentul desemnat ca randomizat în asociere cu tratamentul de fond corect și cu date evaluabile.

Nu a fost observată nicio diferență în cadrul criteriului final de evaluare principal stabilit cu privire la numărul evenimentelor apărute în urma administrării rosiglitazonei (321/2220) comparativ cu grupul de control activ (323/2227) (RR 0,99, ÎI 0,85-1,16), îndeplinind criteriile predefinite de non-inferioritate de 1,20 (non-inferioritate $p = 0,02$). RR și ÎI pentru criteriile finale de evaluare secundare au fost: deces datorat oricărei cauze (RR 0,86, ÎI 0,68-1,08), EACM (Evenimente Adverse Cardiace Majore – deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral) (RR 0,93, ÎI 0,74-1,15), deces din cauze cardiovasculare (RR 0,84, ÎI 0,59-1,18), infarct miocardic acut (RR 1,14, ÎI 0,80-1,63) și accident vascular cerebral (RR 0,72, ÎI 0,49-1,06). Într-un sub-studiu după 18 luni, tratamentul adăugat cu rosiglitazonă în terapie duală nu a avut rezultate inferioare în reducerea HbA1c față de asocierea unei sulfoniluree cu metformină. În analiza finală la 5 ani, în timpul tratamentului randomizat cu terapia duală, s-a observat o reducere medie ajustată a HbA1c de 0,14% față de momentul inițial, pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă în asociere cu metformină, comparativ cu o creștere de 0,17% pentru pacienții tratați cu sulfoniluree în asociere cu metformină ($p < 0,0001$ pentru diferența de tratament). A fost observată o reducere medie ajustată a HbA1c de 0,24% în cazul pacienților cărora li se administrează rosiglitazonă în asociere cu sulfoniluree comparativ cu o reducere a HbA1c de 0,10% în cazul pacienților cărora li se administrează metformină în asociere cu sulfoniluree, ($p = 0,0083$ pentru diferența de tratament). S-a observat o creștere semnificativă a insuficienței cardiace (letale și non-letale) (RR 2,10, ÎI 1,35-3,27) și a fracturilor (risc relativ 1,57, ÎI 1,26-1,97) în cazul grupurilor de tratament în care a fost inclusă rosiglitazona, comparativ cu grupul de control activ (vezi pct. 4.4 și 4.8). Au fost retrași 564 de pacienți din studiul de urmărire a efectelor cardiovasculare, ceea ce a însemnat 12,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă și 13% pentru pacienții din grupul de control, reprezentând 7,2% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea efectelor cardiovasculare și 2,0% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea mortalității datorată oricărei cauze.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Biodisponibilitatea absolută a rosiglitazonei după administrarea dozelor de 4 mg și 8 mg este de aproximativ 99%. Concentrația plasmatică maximă a rosiglitazonei se realizează după aproximativ 1 oră de la administrare. Concentrația plasmatică este aproximativ proporțională cu doza în limitele intervalului terapeutic.

Administrarea rosiglitazonei odată cu alimentele nu modifică expunerea generală (ASC), deși comparativ cu administrarea à jeun s-au observat o mică scădere a C_{max} (de aproximativ 20-28%) și o întârziere a t_{max} (aproximativ 1,75 ore). Aceste mici modificări nu sunt semnificative clinic și de aceea nu este necesară administrarea rosiglitazonei în funcție de orarul meselor. Absorbția rosiglitazonei nu este modificată de creșterea pH-ului gastric.

Distribuția

La voluntarii sănătoși volumul aparent de distribuție al rosiglitazonei este de aproximativ 14 litri. Rosiglitazona se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (aproximativ 99,8%); legarea nu este influențată de concentrație sau de vârstă. Principalul metabolit (para-hidroxisulfat) se leagă în proporție foarte mare de proteine ($> 99,99\%$).

Metabolizarea

Rosiglitazona se metabolizează în proporție mare și nu se excretă sub formă nemodificată. Căile majore de metabolizare sunt N-demetilarea și hidroxilarea, urmate de sulfo- și glucuronoconjugare. La om, contribuția metabolitului principal (para-hidroxisulfat) la acțiunea generală antidiabetică a rosiglitazonei nu a fost încă elucidată deplin și nu este exclus ca metabolitul să contribuie la activitate. Totuși, aceasta nu ridică probleme privind siguranța administrării la populații țintă sau grupe populaționale speciale, deoarece insuficiența hepatică reprezintă o contraindicație și studiile clinice de fază III includ un număr mare de pacienți vârstnici și de pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Studii efectuate *in vitro* au demonstrat că rosiglitazona este metabolizată predominant de CYP2C8 și în măsură mult mai mică de CYP2C9.

Deoarece *in vitro* rosiglitazona nu inhibă semnificativ CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A sau 4A, probabilitatea unor interacțiuni metabolice semnificative cu substanțele metabolizate de aceste izoenzime P450 este mică. *In vitro*, rosiglitazona a demonstrat o inhibiție moderată a CYP2C8 (CI₅₀ 18 μM) și o inhibiție mică a CYP2C9 (CI₅₀ 50 μM) (vezi pct. 4.5). Un studiu de interacțiune *in vivo* cu warfarină a arătat că rosiglitazona nu interacționează cu substraturile CYP2C9.

Eliminarea

Clearance-ul plasmatic total al rosiglitazonei este de aproximativ 3 l/oră și timpul de înjumătățire prin eliminare terminal este de aproximativ 3-4 ore. Nu există dovezi de acumulare neașteptată a rosiglitazonei după administrarea o dată sau de două ori pe zi. Calea principală de excreție este cea urinară, aproximativ 2/3 din doză; aproximativ 25% din doza administrată se elimină prin scaun. În urină sau în materiile fecale nu s-a detectat medicamentul nemodificat. Timpul de înjumătățire terminal al radioactivității a fost de aproximativ 130 ore, demonstrând că eliminarea metaboliților este foarte lentă. După administrări repetate, este de așteptat acumularea de metaboliți în plasmă, mai ales a metabolitului principal (para-hidroxibenzoat), pentru care se anticipează o mărime de 8 ori a acumulării.

Grupe populaționale speciale

Sex: analiza farmacocinetică a populației globale nu a arătat diferențe marcate privind parametrii farmacocinetici ai rosiglitazonei la bărbați și femei.

Vârstnici: analiza farmacocinetică a populației globale a demonstrat că vârsta nu influențează semnificativ farmacocinetica rosiglitazonei.

Copii și adolescenți: analizele farmacocinetice populaționale, efectuate la 96 de copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani cu greutatea între 35 și 178 kg, au sugerat o medie similară a Cl/F între copii și adulți. Cl/F individual la copii a fost în același interval ca în datele individuale pentru adulți. Cl/F pare a fi independent de vârstă, dar crește cu greutatea la pacienții copii.

Insuficiență hepatică: la pacienții cu ciroză hepatică cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), C_{max} și ASC pentru forma nelegată au fost de 2-3 ori mai mari decât la subiecții normali. Variabilitatea dintre subiecți a fost mare, cu o diferență interindividuală pentru ASC a formei nelegate de 7 ori.

Insuficiență renală: nu există diferențe semnificative clinic ale farmacocineticii rosiglitazonei la pacienții cu insuficiență renală sau în stadiul final al bolii renale sub dializă cronică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate la animalele de laborator cu o posibilă relevanță clinică au constat în: creșterea volumului plasmatic însoțită de scăderea parametrilor eritrocitari și creșterea greutatea cordului. S-au observat, de asemenea, creșterea greutatea hepatică, a ALT plasmatic (numai la câine) și a țesutului adipos. Efecte similare au fost observate și în cazul altor tiazolidindione.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, administrarea de rosiglitazonă la șobolan în timpul perioadei de mijloc sau finale a gestației a fost asociată cu decese fetale și întârzierea dezvoltării fetale. În plus, rosiglitazona a inhibat sinteza estradiolului ovarian și pe cea a progesteronului și a scăzut valorile

plasmatică ale acestor hormoni, ducând la afectarea ciclurilor estrogenice și menstruale și a fertilității (vezi pct. 4.4).

Pe modele animale de polipoză adenomatoasă familială (PAF), tratamentul cu rosiglitazonă în doze de 200 de ori mai mari decât doza activă farmacologică a crescut numărul tumorilor din colon. Relevanța acestor constatări nu este cunoscută. *In vitro*, rosiglitazona favorizează diferențierea și reversia modificărilor mutagene a celulelor cancerului de colon uman. Într-o baterie de teste de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo*, rosiglitazona nu a demonstrat proprietăți genotoxice; în studiile realizate în cadrul unui ciclu de viață la 2 specii de rozătoare nu s-au evidențiat tumori de colon.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Hipromeloză

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu.

Filmul comprimatului (Opadry portocaliu OY-L-23028):

Hipromeloză 6cP

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3000

Lactoză monohidrat

Triacetat de glicerol

Talc purificat

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere opace din PVC/Al conținând 7, 28, 56, 84, 90 sau 112 comprimate filmate sau cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 56 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : 11 iulie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației : 11 iulie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AVANDIA 8 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține rosiglitazonă 8 mg sub formă de maleat de rosiglitazonă.

Excipienți

Conține lactoză (aproximativ 209 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roșu-brun marcate cu “GSK” pe una dintre fețe și cu “8” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rosiglitazona este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

în monoterapie:

- la pacienții (în special pacienți supraponderali) la care afecțiunea este controlată inadecvat prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metformina nu este utilizabilă datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformină, la pacienții (în special pacienți supraponderali) cu glicemia insuficient controlată, în ciuda dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie
- un derivat de sulfoniluree numai la pacienții care prezintă intoleranță la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată, în ciuda monoterapiei cu sulfoniluree

în terapia orală triplă în combinație cu:

- metformină și un derivat de sulfoniluree la pacienții (în special pacienți supraponderali) cu glicemia insuficient controlată, în ciuda terapiei orale duble (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

De regulă, tratamentul cu rosiglitazonă se începe cu 4 mg pe zi. Această doză poate fi crescută la 8 mg pe zi după 8 săptămâni de tratament dacă este necesar un control glicemic mai bun. În cazul pacienților cărora li se administrează rosiglitazona în asociere cu o sulfoniluree, creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Rosiglitazona poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi.

Rosiglitazona poate fi administrată cu sau fără alimente.

Vârstnici (vezi pct. 4.4 Retenția hidrică și insuficiența cardiacă)

La vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 Retenția hidrică și insuficiența cardiacă)

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), rosiglitazona trebuie utilizată cu prudență la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Rosiglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea rosiglitazonei la pacienții sub 10 ani. Pentru copiii între 10 și 17 ani, există date limitate privind utilizarea rosiglitazonei în monoterapie (vezi pct. 5.1 și 5.2). Datele disponibile nu susțin eficacitatea la copii și de aceea nu se recomandă folosirea la această grupă de vârstă.

4.3 Contraindicații

Utilizarea rosiglitazonei este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clase NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST) (vezi pct. 4.4)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză–Trebuie evaluată individual posibila contribuție a retenției hidrice la creșterea greutateii corporale, deoarece foarte rar a fost raportată creșterea excesivă și rapidă a greutateii corporale ca un semn de retenție hidrică. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină sau sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutateii corporale și insuficiența cardiacă. Dacă rosiglitazona este utilizată în asociere cu metformină sau insulină, este recomandată intensificarea monitorizării pacienților. Tratamentul cu rosiglitazonă trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace.

Insuficiența cardiacă s-a raportat mai frecvent la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă; edemul și insuficiența cardiacă au fost, de asemenea, raportate mai frecvent la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O atenție deosebită trebuie manifestată la pacienții peste 75 ani, datorită experienței limitate la această grupă de pacienți. Deoarece AINS și rosiglitazona pot provoca retenție hidrică, administrarea lor concomitentă poate crește riscul de edem.

Asocierea cu insulină

În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Atât insulina cât și rosiglitazona sunt asociate cu retenție hidrică, iar administrarea concomitentă poate crește riscul de apariție al edemelor și ar putea crește riscul de apariție al bolii cardiace ischemice. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

Cardiopatia ischemică

O analiză retrospectivă a datelor din 42 studii clinice agregate pe termen scurt indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Cu toate acestea, per global, datele disponibile cu privire la riscul de apariție a ischemiei cardiace sunt neconcludente (vezi pct. 4.8). Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

Sindromul coronarian acut (SCA)

Pacienții care suferă de SCA nu au fost evaluați în studiile clinice controlate cu rosiglitazonă. Datorită posibilei dezvoltări a insuficienței cardiace la acești pacienți, tratamentul cu rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții care prezintă un eveniment coronarian acut și trebuie întrerupt în timpul fazei acute (vezi pct. 4.3).

Monitorizarea funcției hepatice

În cadrul utilizării după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de disfuncții hepatocelulare (vezi pct. 4.8). Experiența este limitată în ceea ce privește pacienții cu valori serice mari ale enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale). De aceea, la toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu rosiglitazonă și, ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu rosiglitazonă ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienți apar semne și simptome de disfuncție hepatică, cum sunt senzație inexplicabilă de greață, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Până la sosirea rezultatelor de laborator, decizia privind continuarea tratamentului cu rosiglitazonă trebuie să țină cont de situația clinică. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare

Privitor la administrarea de tiazolidindione, inclusiv a rosiglitazonei, au existat raportări post-autorizare de apariție sau de agravare a edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale. În cazul multora dintre acești pacienți a existat concomitent un edem al extremităților. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între administrarea de rosiglitazonă și apariția edemului macular, dar medicii specialiști care prescriu AVANDIA trebuie să fie avertizați în legătură cu posibilitatea apariției edemului macular dacă pacienții raportează tulburări de vedere și trebuie luată în considerare trimiterea acestora la medicul oftalmolog pentru consult de specialitate.

Creșterea greutății corporale

În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creșterea greutății corporale, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea pacientului trebuie determinată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

Anemia

Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu rosiglitazonă, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia

La pacienții cărora li se administrează rosiglitazonă în terapie asociată cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină, există riscul de hipoglicemie în funcție de doză. Este necesară intensificarea monitorizării pacienților și reducerea dozei de medicament administrat concomitent.

Terapia orală triplă

Administrarea rosiglitazonei în terapie orală triplă, în combinație cu metformină și un derivat de sulfoniluree, poate fi asociată cu un risc crescut de retenție de lichide și de insuficiență cardiacă, precum și de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a pacientului și poate fi necesară ajustarea

dozei de derivat de sulfoniluree. Decizia de a începe terapia orală triplă ar trebui să includă luarea în considerare a alternativei de a trece la insulină.

Tulburări osoase

Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții tratați cu rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin (vezi pct. 4.8). Majoritatea fracturilor au apărut la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale. La pacienții de sex feminin, această incidență crescută a fost observată după primul an de tratament și s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată. Riscul de fractură trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

Altele

Femeile aflate în premenopauză au fost tratate cu rosiglitazonă în timpul studiilor clinice. Deși în cadrul studiilor preclinice s-au observat dezechilibre hormonale (vezi pct. 5.3), nu s-au observat reacții adverse semnificative clinic asociate cu tulburări menstruale. Ca o consecință a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină este posibilă reluarea ovulației. Paciente trebuie avertizate asupra riscului sarcinii, iar dacă o pacientă dorește să rămână însărcinată sau dacă se instalează sarcina, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

Rosiglitazona trebuie administrată cu precauție în timpul administrării concomitente a inhibitorilor de CYP2C8 (de exemplu, gemfibrozil) sau inductorilor (de exemplu, rifampicină). Glicemia trebuie monitorizată atent. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de rosiglitazonă în posologia recomandată sau modificarea tratamentului diabetului (vezi pct. 4.5).

Comprimatele AVANDIA conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au demonstrat că rosiglitazona este metabolizată predominant de către CYP2C8 și într-o mică măsură de CYP2C9.

Administrarea concomitentă de rosiglitazonă cu gemfibrozil (un inhibitor al CYP2C8) a determinat creșterea de două ori a concentrației plasmatice de rosiglitazonă. Deoarece există posibilitatea creșterii riscului de reacții adverse în funcție de doză, poate fi necesară o reducere a dozei de rosiglitazonă. Trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de rosiglitazonă cu rifampicină (un inductor al CYP2C8) a determinat scăderea cu 66% a concentrațiilor plasmatice de rosiglitazonă. Nu poate fi exclus faptul că și alți inducitori (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare) pot afecta, de asemenea, expunerea la rosiglitazonă. Poate fi necesară creșterea dozei de rosiglitazonă. Trebuie luată în considerare monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative clinic cu substraturi sau inhibitori de CYP2C9.

Administrarea concomitentă cu antidiabetice orale, metformină, glibenclamidă și acarboză, nu a determinat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic cu rosiglitazona. Consumul moderat de alcool în timpul tratamentului cu rosiglitazonă nu are efecte asupra glicemiei.

Nu s-au observat interacțiuni relevante clinic în cazul administrării rosiglitazonei concomitent cu digoxină, warfarină, care este substrat al CYP2C9, nifedipină, etinilestradiol sau noretindronă, care sunt substraturi ale CYP3A4.

4.6 Sarcina și alăptarea

La om, s-a raportat că rosiglitazona traversează bariera feto-placentară și este decelabilă în țesuturile fetale. Nu există date adecvate privind utilizarea rosiglitazonei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Rosiglitazona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

În studiile la animale rosiglitazona a fost detectată în laptele femelelor care alăptează. Nu se știe dacă alăptarea poate duce la expunerea sugarului la medicament. De aceea, rosiglitazona nu trebuie utilizată la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Avandia nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Date obținute din studii clinice

Reacțiile adverse pentru fiecare schemă de tratament sunt prezentate mai jos, clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvența absolută. Pentru reacțiile adverse legate de doze, categoria de frecvență reflectă doza mai mare de rosiglitazonă. Frecvențele nu țin cont de alți factori cum ar fi durata studiului, condițiile preexistente și particularitățile de bază ale pacientului. Frecvențele reacțiilor adverse sunt desemnate pe baza experienței din studiile clinice și pot să nu reflecte frecvența reacțiilor adverse din experiența clinică obișnuită. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$, $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

În tabelul 1 sunt listate reacțiile adverse identificate în urma unui rezumat al studiilor clinice la care au participat mai mult de 5000 de pacienți tratați cu rosiglitazonă. La fiecare clasă de organ, aparat și sistem, reacțiile adverse sunt prezentate în tabel în ordine descrescătoare a frecvenței pentru schema de tratament cu rosiglitazonă în monoterapie. În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii gravității.

Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza datelor din studiile clinice

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de schema de tratament			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Tulburări hematologice și limfatice				
anemie	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
leucopenie			frecvente	
trombocitopenie			frecvente	
granulocitopenie				frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție				
hipercolesterolemie ¹	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
hipertrigliceridemie	frecvente		frecvente	
hiperlipemie	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
creștere în greutate	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
creșterea apetitului	frecvente		mai puțin frecvente	
hipoglicemie		frecvente	foarte frecvente	foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos				
amețeală*		frecvente	frecvente	
cefalee*				frecvente
Tulburări cardiace				
insuficiență cardiacă ²		frecvente	frecvente	frecvente
cardiopatie ischemică ^{3*}	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
Tulburări gastro-intestinale				
constipație	frecvente	frecvente	frecvente	frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
fracturi ⁴	frecvente	frecvente	frecvente	
mialgie*				frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
edeme	frecvente	frecvente	foarte frecvente	foarte frecvente

RSG - Rosiglitazonă monoterapie; RSG + MET - Rosiglitazonă cu metformină; RSG + SU - Rosiglitazonă cu sulfoniluree; RSG + MET + SU - Rosiglitazonă cu metformină și sulfoniluree

*Categorია de frecvența de “fundal” a acestor evenimente, așa cum reiese din datele de la grupul placebo, în cadrul studiilor clinice, este “frecventă”.

¹ Hipercolesterolemia a fost raportată până la 5,3% dintre pacienții tratați cu rosiglitazonă (monoterapie, terapie orală dublă sau triplă). Valorile crescute ale colesterolului total au fost asociate cu creșterea valorilor LDL-colesterolului și HDL-colesterolului, dar raportul colesterol total: HDL-colesterol a rămas nemodificat sau s-a ameliorat. În ansamblu, aceste creșteri au fost, în general, ușoare până la moderate și nu au necesitat, de regulă, întreruperea tratamentului.

² A fost observată o creștere a incidenței insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona a fost asociată la tratamentul cu sulfoniluree (ca terapie duală sau triplă), creștere ce apare a fi mai mare în cazul dozei de 8 mg rosiglitazonă comparativ cu 4 mg rosiglitazonă (doza zilnică totală). Incidența insuficienței cardiace în cazul terapiei orale triple a fost 1,4% în principalul studiu dublu-orb, comparativ cu 0,4% în cazul terapiei duble metformină plus sulfoniluree. Incidența insuficienței cardiace în asociere cu insulina (rosiglitazona asociată cu tratamentul cu insulină stabilit) a fost 2,4%, comparativ cu insulina în monoterapie, 1,1%. Mai

mult, la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasele NYHA I-II, într-un studiu cu durată de un an, controlat cu placebo, s-a constatat agravarea sau posibila agravare a insuficienței cardiace la 6,4% dintre pacienții tratați cu rosiglitazonă, față de 3,5% dintre pacienții tratați cu placebo.

³ Într-o analiză retrospectivă a datelor din 42 studii clinice agregate pe termen scurt, incidența generală a evenimentelor asociate în mod tipic cu cardiopatia ischemică a fost mai mare în cazul tratamentului cu rosiglitazonă, 2,00% versus comparatori activi asociați și placebo, 1,53% [risc relativ (RR) 1,30 (interval de încredere (II) 95% 1,004 – 1,69)]. Acest risc a fost crescut când rosiglitazona a fost adăugată la tratamentul cu insulină stabilit și la pacienții cărora li se administrează nitrați pentru o boală cardiacă ischemică cunoscută. În cadrul unei actualizări a acestei analize retrospective care a inclus 10 studii ulterioare care au îndeplinit criteriile pentru includere, dar nu au fost disponibile la momentul analizei originale, incidența globală a evenimentelor asociate în mod tipic cu cardiopatia ischemică nu a fost diferită din punct de vedere statistic în cazul schemelor de administrare cu rosiglitazonă, 2,21% față de comparatorii activi asociați și placebo, 2,08% [RR 1,098 (II 95% 0,809 – 1,354)]. Într-un studiu prospectiv privind efectele cardiovasculare (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), criteriile finale de evaluare principale privind decesul cardiovascular sau spitalizare au fost similare pentru rosiglitazonă și comparatorii activi [RR 0,99 (II 95% 0,85 - 1,16)]. Alte două studii clinice controlate randomizate, prospective, pe termen lung (9620 de pacienți, durată studiului > 3 ani în fiecare studiu), care au comparat rosiglitazona cu alte câteva medicamente anti-diabetice orale autorizate sau cu placebo, nu au confirmat sau exclus riscul potențial de apariție a ischemiei cardiace. Per global, datele disponibile asupra riscului de apariție a ischemiei cardiace nu sunt concludente.

⁴ Studiile pe termen lung indică o incidență crescută a fracturilor la pacienții cărora li se administrează rosiglitazonă, în special la pacienții de sex feminin. Într-un studiu cu monoterapie, incidența la pacienții de sex feminin cărora li se administrează rosiglitazonă a fost de 9,3% (2,7 pacienți per 100 pacienți ani) comparativ cu 5,1% (1,5 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării metforminei sau 3,5% (1,3 pacienți per 100 pacienți ani) în cazul administrării glibenclamidei. În alt studiu pe termen lung, s-a observat o incidență crescută a fracturilor la subiecții din grupul la care s-a administrat rosiglitazonă în asociere comparativ cu grupul de control activ [8,3% comparativ cu 5,3%, risc relativ 1,57 (II 95% 1,26 - 1,97)]. Riscul de apariție a fracturilor a părut să fie mai mare la pacienții de sex feminin comparativ cu grupul de control [11,5% comparativ cu 6,3%, risc relativ 1,82 (II 95% 1,37 - 2,41)], decât la pacienții de sex masculin comparativ cu grupul de control [5,3% comparativ cu 4,3%, risc relativ 1,23 (II 95% 0,85 - 1,77)]. Sunt necesare date suplimentare pentru a determina dacă există un risc crescut de apariție a fracturilor la pacienții de sex masculin după o perioadă mai lungă de urmărire. Majoritatea fracturilor au fost raportate la nivelul membrelor superioare și a membrelor inferioare distale (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice dublu-orb cu rosiglitazonă, incidența creșterii valorii ALT de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, a fost egală cu cea înregistrată în grupul tratat cu placebo (0,2%) și a fost mai mică decât în cazul medicamentelor folosite pentru comparație (0,5% metformină sau derivați de sulfoniluree). Incidența tuturor evenimentelor adverse hepatice și biliare a fost <1,5% în toate grupurile de tratament și similar cu placebo.

Date obținute pe baza experienței de după punerea pe piață

În plus față de reacțiile adverse identificate în urma studiilor clinice, reacțiile adverse prezentate în tabelul 2 au fost identificate după punerea pe piață a rosiglitazonei. Clasele de frecvență sunt definite astfel: rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ și foarte rare $< 1/10000$, inclusiv cazurile izolate.

Tabelul 2. Frecvența reacțiilor adverse identificate pe baza experienței de după punerea pe piață

Reacții adverse	Frecvență
Tulburări metabolice și de nutriție	
creștere în greutate rapidă și excesivă	foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat)	
reacție anafilactică	foarte rare
Tulburări oculare	
edem macular	rare
Tulburări cardiace	
insuficiență cardiacă congestivă/edem pulmonar	rare
Tulburări hepatobiliare	
disfuncție hepatică, evidențiată în primul rând prin creșterea valorilor enzimelor hepatice ⁵	rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (vezi Tulburări ale sistemului imunitar)	
edem angioneurotic	foarte rare
reacții cutanate (de exemplu urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii)	foarte rare

⁵Au fost raportate cazuri rare de creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și de disfuncție hepatocelulară. În cazuri foarte rare s-au raportat decese.

4.9 Supradozaj

Datele privind supradozajul la om sunt limitate. În studiile clinice efectuate la voluntari, rosiglitazona administrată în doze orale unice de până la 20 mg, a fost bine tolerată.

În caz de supradozaj, se recomandă inițierea tratamentului adecvat de susținere a funcțiilor vitale, în funcție de starea clinică a pacientului. Rosiglitazona se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și de aceea nu este eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale, tiazolidindione. Cod ATC: A10B G02

Rosiglitazona este un agonist selectiv al receptorului nuclear RyAPP (receptor gama activat al proliferării peroxizomale) și aparține medicamentelor antidiabetice din clasa tiazolidindione. Ea scade glicemia prin micșorarea rezistenței la insulină la nivelul țesutului adipos, musculaturii scheletice și ficatului.

Date preclinice

Acțiunea antihiperglicemică a rosiglitazonei a fost demonstrată pe modele animale de diabet zaharat de tip 2. În plus, rosiglitazona protejează funcția celulelor β , fapt demonstrat prin creșterea masei pancreatice insulare și a conținutului în insulină și previne dezvoltarea hiperglicemiei manifeste pe modele animale de diabet zaharat de tip 2. Rosiglitazona nu stimulează secreția pancreatică de insulină și nu provoacă hipoglicemie la șobolani și șoareci. Metabolitul principal (para-hidroxisulfat), cu afinitate mare pentru RyAPP uman solubil, a manifestat o potență relativ mare în testul de toleranță la glucoză efectuat la șoarecii obezi. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost deplin lămurită.

Date din studiile clinice

Efectele rosiglitazonei de scădere a glicemiei se instalează treptat, cu scăderi aproape maxime ale glucozei plasmatice à jeun (GPJ), după aproximativ 8 săptămâni de tratament. Controlul glicemic îmbunătățit este asociat cu o reducere a nivelului glucozei atât înainte de masă cât și postprandial.

Rosiglitazona a fost asociată cu creșterea greutateii corporale. În studiile privind mecanismul de acțiune, creșterea greutateii corporale s-a datorat îndeosebi creșterii stratului de țesut adipos subcutanat asociată cu scăderea țesutului adipos visceral și intra-hepatic.

În concordanță cu mecanismul de acțiune, rosiglitazona scade rezistența la insulină și îmbunătățește funcția celulelor β pancreatice. Ameliorarea controlului glicemiei a fost, de asemenea, asociată cu descreșterea semnificativă a valorii acizilor grași liberi. Ca o consecință a mecanismelor de acțiune diferite, dar complementare, tratamentul cu rosiglitazonă în asociere cu o sulfoniluree sau metformină produce efecte aditive asupra controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

În studii cu o durată maximă de trei ani, rosiglitazona administrată zilnic în una sau două prize determină o îmbunătățire susținută a controlului glicemiei (GPJ și HbA1c). Un efect mai pronunțat de scădere a glucozei a fost observat la pacienții cu obezitate. Nu a fost încă finalizat un studiu concludent cu rosiglitazonă, de aceea beneficiile pe termen lung asociate ameliorării controlului glicemiei nu au fost demonstrate.

Un studiu clinic controlat, activ (cu până la 8 mg rosiglitazonă pe zi sau metformină până la 2 mg pe zi) cu durata de 24 săptămâni a fost efectuat la 197 copii (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. Îmbunătățirea în ceea ce privește HbA1c față de valoarea inițială s-a realizat statistic semnificativ doar în grupul pacienților tratați cu metformină. Rosiglitazona nu a putut demonstra că nu este inferioară metforminei. În urma tratamentului cu rosiglitazonă, nu au existat noi reacții adverse la copii în comparație cu adulții cu diabet zaharat tip de tip 2. Nu sunt disponibile date noi cu privire la eficacitatea și siguranța administrării pe termen lung la copii.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial - Un studiu privind efectele progresiei diabetului) a fost un studiu controlat, multicentric, dublu-orb, cu o durată a tratamentului de 4-6 ani (durata medie de 4 ani), în care rosiglitazona, în doze de 4 până la 8 mg pe zi, a fost comparată cu metformină (500 mg până la 2000 mg pe zi) și glibenclamidă (2,5 până la 15 mg pe zi) la 4351 subiecți recent diagnosticați (≤ 3 ani) cu diabet zaharat de tip 2 și cărora nu li se administrase tratament medicamentos pentru diabet. Tratamentul cu rosiglitazonă a redus semnificativ riscul de eșec al monoterapiei (GPJ $> 10,0$ mmol/l) cu 63% comparativ cu glibenclamida (RR 0,37, IÎ 0,30-0,45) și cu 32% comparativ cu metformina (RR 0,68, IÎ 0,55-0,85) pe durata studiului (până la 72 luni de tratament). Aceasta conduce la o incidență cumulată a eșecului tratamentului de 10,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă, 14,8% pentru pacienții tratați cu metformină și 23,3% pentru pacienții tratați cu glibenclamidă. În ansamblu, 43%, 47% și 42% din subiecții din grupurile tratate cu rosiglitazonă, glibenclamidă, respectiv, metformină, au fost eliminați datorită altor motive decât eșecul monoterapiei. Impactul acestor descoperiri asupra progresiei bolii sau asupra efectelor la nivel microvascular sau macrovascular nu a fost determinat (vezi pct. 4.8). În acest studiu, evenimentele adverse observate au fost în concordanță cu profilul evenimentelor adverse cunoscute pentru fiecare dintre tratamente, incluzând luarea continuă în greutate în urma tratamentului cu rosiglitazonă. La femeile tratate cu rosiglitazonă a fost observată în plus o creștere a incidenței fracturilor osoase (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiul RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Evaluarea obiectivelor cardiovasculare pentru rosiglitazonă și a controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat) a fost un studiu amplu (4447 de pacienți), deschis, prospectiv, controlat (timpul mediu de urmărire 5,5 ani), în care pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ineficient controlați cu metformină sau sulfoniluree au fost randomizați adăugându-se la tratament rosiglitazonă sau metformină sau sulfoniluree. Durata medie a diabetului zaharat la acești pacienți a fost de aproximativ 7 ani. Criteriul final de evaluare principal stabilit a fost spitalizarea datorată bolilor cardiovasculare (care a inclus spitalizarea determinată de insuficiența cardiacă) sau decesul datorat bolilor cardiovasculare. Dozele medii la sfârșitul tratamentului randomizat sunt prezentate în tabelul următor:

Tratament randomizat†	Doza medie (DS) la sfârșitul tratamentului randomizat
Rosiglitazonă (fie SU sau metformină)	6,7 (1,9) mg
Sulfoniluree (pe fond de metformină)	
Glimepiridă*	3,6 (1,8) mg
Metformină (pe fond de sulfoniluree)	1995,5 (682,6) mg

*Doze similare relativ eficace (adică aproximativ jumătate din doza maximă) pentru alte sulfoniluree (glibenclamidă și glicazidă).

† Pacienți cărora li s-a administrat tratamentul desemnat ca randomizat în asociere cu tratamentul de fond corect și cu date evaluabile.

Nu a fost observată nicio diferență în cadrul criteriului final de evaluare principal stabilit cu privire la numărul evenimentelor apărute în urma administrării rosiglitazonei (321/2220) comparativ cu grupul de control activ (323/2227) (RR 0,99, ÎI 0,85-1,16), îndeplinind criteriile predefinite de non-inferioritate de 1,20 (non-inferioritate $p = 0,02$). RR și ÎI pentru criteriile finale de evaluare secundare au fost: deces datorat oricărei cauze (RR 0,86, ÎI 0,68-1,08), EACM (Evenimente Adverse Cardiace Majore – deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral) (RR 0,93, ÎI 0,74-1,15), deces din cauze cardiovasculare (RR 0,84, ÎI 0,59-1,18), infarct miocardic acut (RR 1,14, ÎI 0,80-1,63) și accident vascular cerebral (RR 0,72, ÎI 0,49-1,06). Într-un sub-studiu după 18 luni, tratamentul adăugat cu rosiglitazonă în terapie duală nu a avut rezultate inferioare în reducerea HbA1c față de asocierea unei sulfoniluree cu metformină. În analiza finală la 5 ani, în timpul tratamentului randomizat cu terapia duală, s-a observat o reducere medie ajustată a HbA1c de 0,14% față de momentul inițial, pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă în asociere cu metformină, comparativ cu o creștere de 0,17% pentru pacienții tratați cu sulfoniluree în asociere cu metformină ($p < 0,0001$ pentru diferența de tratament). A fost observată o reducere medie ajustată a HbA1c de 0,24% în cazul pacienților cărora li se administrează rosiglitazonă în asociere cu sulfoniluree comparativ cu o reducere a HbA1c de 0,10% în cazul pacienților cărora li se administrează metformină în asociere cu sulfoniluree, ($p = 0,0083$ pentru diferența de tratament). S-a observat o creștere semnificativă a insuficienței cardiace (letale și non-letale) (RR 2,10, ÎI 1,35-3,27) și a fracturilor (risc relativ 1,57, ÎI 1,26-1,97) în cazul grupurilor de tratament în care a fost inclusă rosiglitazona, comparativ cu grupul de control activ (vezi pct. 4.4 și 4.8). Au fost retrași 564 de pacienți din studiul de urmărire a efectelor cardiovasculare, ceea ce a însemnat 12,3% pentru pacienții tratați cu rosiglitazonă și 13% pentru pacienții din grupul de control, reprezentând 7,2% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea efectelor cardiovasculare și 2,0% pacienți-ani pierduți pentru urmărirea mortalității datorată oricărei cauze.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Biodisponibilitatea absolută a rosiglitazonei după administrarea dozelor de 4 mg și 8 mg este de aproximativ 99%. Concentrația plasmatică maximă a rosiglitazonei se realizează după aproximativ 1 oră de la administrare. Concentrația plasmatică este aproximativ proporțională cu doza în limitele intervalului terapeutic.

Administrarea rosiglitazonei odată cu alimentele nu modifică expunerea generală (ASC), deși comparativ cu administrarea à jeun s-au observat o mică scădere a C_{max} (de aproximativ 20-28%) și o întârziere a t_{max} (aproximativ 1,75 ore). Aceste mici modificări nu sunt semnificative clinic și de aceea nu este necesară administrarea rosiglitazonei în funcție de orarul meselor. Absorbția rosiglitazonei nu este modificată de creșterea pH-ului gastric.

Distribuția

La voluntarii sănătoși volumul aparent de distribuție al rosiglitazonei este de aproximativ 14 litri. Rosiglitazona se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (aproximativ 99,8%); legarea nu este influențată de concentrație sau de vârstă. Principalul metabolit (para-hidroxisulfat) se leagă în proporție foarte mare de proteine ($> 99,99\%$).

Metabolizarea

Rosiglitazona se metabolizează în proporție mare și nu se excretă sub formă nemodificată. Căile majore de metabolizare sunt N-demetilarea și hidroxilarea, urmate de sulfo- și glucuronoconjugare. La om, contribuția metabolitului principal (para-hidroxisulfat) la acțiunea generală antidiabetică a rosiglitazonei nu a fost încă elucidată deplin și nu este exclus ca metabolitul să contribuie la activitate. Totuși, aceasta nu ridică probleme privind siguranța administrării la populații țintă sau grupe populaționale speciale, deoarece insuficiența hepatică reprezintă o contraindicație și studiile clinice de fază III includ un număr mare de pacienți vârstnici și de pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Studii efectuate *in vitro* au demonstrat că rosiglitazona este metabolizată predominant de CYP2C8 și în măsură mult mai mică de CYP2C9.

Deoarece *in vitro* rosiglitazona nu inhibă semnificativ CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A sau 4A, probabilitatea unor interacțiuni metabolice semnificative cu substanțele metabolizate de aceste izoenzime P450 este mică. *In vitro*, rosiglitazona a demonstrat o inhibiție moderată a CYP2C8 (CI₅₀ 18 μM) și o inhibiție mică a CYP2C9 (CI₅₀ 50 μM) (vezi pct. 4.5). Un studiu de interacțiune *in vivo* cu warfarină a arătat că rosiglitazona nu interacționează cu substraturile CYP2C9.

Eliminarea

Clearance-ul plasmatic total al rosiglitazonei este de aproximativ 3 l/oră și timpul de înjumătățire prin eliminare terminal este de aproximativ 3-4 ore. Nu există dovezi de acumulare neașteptată a rosiglitazonei după administrarea o dată sau de două ori pe zi. Calea principală de excreție este cea urinară, aproximativ 2/3 din doză; aproximativ 25% din doza administrată se elimină prin scaun. În urină sau în materiile fecale nu s-a detectat medicamentul nemodificat. Timpul de înjumătățire terminal al radioactivității a fost de aproximativ 130 ore, demonstrând că eliminarea metaboliților este foarte lentă. După administrări repetate, este de așteptat acumularea de metaboliți în plasmă, mai ales a metabolitului principal (para-hidroxibenzoat), pentru care se anticipează o mărime de 8 ori a acumulării.

Grupe populaționale speciale

Sex: analiza farmacocinetică a populației globale nu a arătat diferențe marcate privind parametrii farmacocinetici ai rosiglitazonei la bărbați și femei.

Vârstnici: analiza farmacocinetică a populației globale a demonstrat că vârsta nu influențează semnificativ farmacocinetica rosiglitazonei.

Copii și adolescenți: analizele farmacocinetice populaționale, efectuate la 96 de copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani cu greutatea între 35 și 178 kg, au sugerat o medie similară a Cl/F între copii și adulți. Cl/F individual la copii a fost în același interval ca în datele individuale pentru adulți. Cl/F pare a fi independent de vârstă, dar crește cu greutatea la pacienții copii.

Insuficiență hepatică: la pacienții cu ciroză hepatică cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), C_{max} și ASC pentru forma nelegată au fost de 2-3 ori mai mari decât la subiecții normali. Variabilitatea dintre subiecți a fost mare, cu o diferență interindividuală pentru ASC a formei nelegate de 7 ori.

Insuficiență renală: nu există diferențe semnificative clinic ale farmacocineticii rosiglitazonei la pacienții cu insuficiență renală sau în stadiul final al bolii renale sub dializă cronică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate la animalele de laborator cu o posibilă relevanță clinică au constatat în: creșterea volumului plasmatic însoțită de scăderea parametrilor eritrocitari și creșterea greutatea cordului. S-au observat, de asemenea, creșterea greutatea hepatică, a ALT plasmatic (numai la câine) și a țesutului adipos. Efecte similare au fost observate și în cazul altor tiazolidindione.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, administrarea de rosiglitazonă la șobolan în timpul perioadei de mijloc sau finale a gestației a fost asociată cu decese fetale și întârzierea dezvoltării fetale. În plus, rosiglitazona a inhibat sinteza estradiolului ovarian și pe cea a progesteronului și a scăzut valorile

plasmatică ale acestor hormoni, ducând la afectarea ciclurilor estrogenice și menstruale și a fertilității (vezi pct. 4.4).

Pe modele animale de polipoză adenomatoasă familială (PAF), tratamentul cu rosiglitazonă în doze de 200 de ori mai mari decât doza activă farmacologic a crescut numărul tumorilor din colon. Relevanța acestor constatări nu este cunoscută. *In vitro*, rosiglitazona favorizează diferențierea și reversia modificărilor mutagene a celulelor cancerului de colon uman. Într-o baterie de teste de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo*, rosiglitazona nu a demonstrat proprietăți genotoxice; în studiile realizate în cadrul unui ciclu de viață la 2 specii de rozătoare nu s-au evidențiat tumori de colon.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Hipromeloză

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu.

Filmul comprimatului (Opadry roz OY-L-24803):

Hipromeloză 6cP

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3000

Lactoză monohidrat

Triacetat de glicerol

Oxid roșu de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere opace din PVC/Al conținând 7, 28, 84, 90 sau 112 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : 11 iulie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației : 11 iulie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Glaxo Wellcome Production
Z.I. Du Terras
53100 Mayenne
Franța

Sau

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

Eticheta medicamentului trebuie să conțină numele și adresa producătorului responsabil cu eliberarea seriei.

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în versiunea 7.2 inclusă în modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 4 a Planului de management al riscului (PMR) prezentată în modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

În ceea ce privește ghidurile CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă:

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

- La cererea EMEA

RPAS-uri

În urma reînnoirii Autorizației de punere pe piață, Deținătorul autorizației de punere pe piață va depune anual RPAS-uri, cu excepția cazului în care CHMP va decide altfel.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AVANDIA 2 mg comprimate filmate
rosiglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă corespunzător la 2 mg rosiglitazonă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză; a se vedea prospectul pentru informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate
112 comprimate filmate
168 comprimate filmate
180 comprimate filmate
56 comprimate filmate, cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 56 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se utiliza conform indicațiilor medicului.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/137/002 56 comprimate filmate
EU/1/00/137/003 112 comprimate filmate
EU/1/00/137/013 168 comprimate filmate
EU/1/00/137/016 180 comprimate filmate
EU/1/00/137/004 56 comprimate filmate, cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 56 comprimate filmate.

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

avandia 2 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AVANDIA 2 mg comprimate filmate
rosiglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AVANDIA 4 mg comprimate filmate
rosiglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă corespunzător la 4 mg rosiglitazonă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză; a se vedea prospectul pentru informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
112 comprimate filmate
56 comprimate filmate, cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 56 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se utiliza conform indicațiilor medicului.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PASTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/137/005 7 comprimate filmate
EU/1/00/137/006 28 comprimate filmate
EU/1/00/137/007 56 comprimate filmate
EU/1/00/137/014 84 comprimate filmate
EU/1/00/137/017 90 comprimate filmate
EU/1/00/137/008 112 comprimate filmate
EU/1/00/137/009 56 comprimate filmate, cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 56 comprimate filmate.

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

avandia 4 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AVANDIA 4 mg comprimate filmate
rosiglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AVANDIA 8 mg comprimate filmate
rosiglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă corespunzător la 8 mg rosiglitazonă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză; a se vedea prospectul pentru informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
112 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se utiliza conform indicațiilor medicului.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

avandia 8 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AVANDIA 8 mg comprimate filmate
rosiglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

SmithKline Beecham Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

AVANDIA 2 mg comprimate filmate
AVANDIA 4 mg comprimate filmate
AVANDIA 8 mg comprimate filmate
Rosiglitazonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- **Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.**
- Dacă aveți întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră și nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- **Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Avandia și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Avandia
3. Cum să luați Avandia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Avandia
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE AVANDIA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Avandia este folosit pentru tratarea diabetului de tip 2. Organismul persoanelor cu diabet de tip 2 fie nu produce suficientă insulină (un hormon care controlează nivelul zahărului din sânge), fie nu răspunde normal la insulina pe care o produce. Avandia ajută la reducerea nivelului zahărului din sânge, ajutând organismul să utilizeze mai bine insulina pe care o produce.

Avandia poate fi utilizat singur sau împreună cu alte medicamente (precum metformină sau o sulfoniluree) pentru tratamentul diabetului.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI AVANDIA

Pentru a ajuta la realizarea controlului diabetului zaharat, pe perioada administrării de Avandia, este important să urmați dieta și stilul de viață recomandate de medicul dumneavoastră.

Nu luați Avandia

- **dacă sunteți alergic (hipersensibil)** la rosiglitazonă sau la oricare dintre celelalte componente ale Avandia (enumerate la pct. 6)
- **dacă aveți sau dacă ați avut un infarct miocardic sau angină severă**, care a fost tratată în spital
- **dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă**
- **dacă aveți o afecțiune hepatică**
- **dacă aveți cetoacidoză diabetică** (o complicație a diabetului cu scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături).

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră. Nu utilizați Avandia.**

Aveți grijă deosebită când utilizați Avandia

Avandia nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu sunt cunoscute.

Dacă ați fost diagnosticat cu angină (durere în piept) sau boală arterială periferică (scăderea fluxului sanguin în picioare):

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră**, deoarece este posibil ca Avandia să nu fie potrivit pentru dumneavoastră.

Situații care necesită atenție

Avandia și alte medicamente pentru tratamentul diabetului pot duce la agravarea unor afecțiuni sau apariția de reacții adverse grave. Trebuie să supravegheați apariția anumitor simptome în timpul tratamentului cu Avandia, pentru a reduce riscul apariției oricăror probleme. Vezi “*Situații care necesită atenție*”, la **punctul 4**.

Reînceperea ovulației

La femeile care sunt infertile datorită unei condiții care le afectează ovarele (cum este *Sindromul ovarelor polichistice*), poate reîncepe ovulația când încep să ia Avandia. Dacă vi se întâmplă aceasta, folosiți o metodă adecvată de contracepție pentru a evita posibilitatea unei sarcini neplanificate (vezi mai jos, la punctul 2, “*Sarcina și alăptarea*”).

Utilizarea altor medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente sau dacă ați început să luați medicamente noi, inclusiv dintre cele pe bază de plante sau pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală.

Anumite medicamente vă afectează în special cantitatea de zahăr din sânge:

- gemfibrozil (folosit pentru **scăderea colesterolului**)
- rifampicină (folosită pentru tratarea **tuberculozei** sau altor infecții)

➔ **Spuneți-i medicului sau farmacistului dacă luați vreunul dintre aceste medicamente.** Valoarea zahărului din sânge vă va fi verificată și s-ar putea să fie nevoie să vă schimbe doza de Avandia.

Sarcina și alăptarea

- **Avandia nu este recomandat în timpul sarcinii.** Dacă sunteți gravidă sau ați putea fi gravidă, spuneți-i medicului dumneavoastră.
- **Nu alăptați** în timp ce luați Avandia. Componentele pot trece în lapte și pot dăuna copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu ar trebui să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Avandia conține lactoză

Comprimatele de Avandia conțin o cantitate mică de lactoză. Pacienții cu intoleranță la lactoză sau afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză **nu trebuie să utilizeze acest medicament.**

3. CUM SĂ LUAȚI AVANDIA

Luați întotdeauna Avandia comprimate exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu luați mai mult decât doza recomandată. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza uzuală cu care se începe tratamentul este de 4 mg pe zi. Această doză se poate lua câte un comprimat de 4 mg pe zi sau cate un comprimat de 2 mg de două ori pe zi.

După aproximativ 8 săptămâni, dacă este necesar, medicul vă poate crește doza. Doza maximă este de 8 mg Avandia pe zi.

Cum să luați

Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă. Puteți lua Avandia în timpul mesei sau după masă.

Luați comprimatele în același moment al zilei, în fiecare zi și urmați sfaturile privind dieta dată de medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Avandia

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

Dacă uitați să luați Avandia

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză la timpul obișnuit.

Nu încetați să luați Avandia

Luați Avandia atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă încetați să luați Avandia, zahărul din sângele dumneavoastră nu va mai fi controlat și nu vă veți simți bine. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vreți să nu mai luați medicamentul.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Avandia poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Situații care necesită atenție

Reacții alergice: Acestea sunt foarte rare la persoanele care iau Avandia. Manifestările includ:

- erupție pe piele care provoacă mâncărime (*urticarie*)
- inflamare de natură alergică, uneori la nivelul feței sau gurii (*edem angioneurotic*), care poate determina dificultăți de respirație
- colaps.

➔ **Informați imediat medicul** dacă aveți oricare dintre aceste simptome. **Nu mai luați Avandia.**

Retenție hidrică și infarct miocardic: Avandia poate cauza retenție de apă (*retenție lichidiană*) care duce la umflare și creștere în greutate. Excesul de lichid din corp poate provoca înrăutățirea problemelor cardiace sau poate duce la insuficiență cardiacă. Aceasta este și mai probabil dacă luați și alte medicamente pentru diabet (cum este insulina), dacă aveți probleme cu rinichii sau dacă aveți peste 65 ani. **Cântăriți-vă regulat; dacă luați în greutate rapid, spuneți-i medicului dumneavoastră.** Simptomele insuficienței cardiace includ:

- senzație de lipsă de aer, trezire în timpul nopții cu senzație de lipsă de aer
- oboseală rapidă, după activitate fizică ușoară, cum este mersul
- creștere rapidă în greutate
- umflarea gleznelor sau picioarelor.

➔ **Informați medicul cât mai repede posibil** dacă aveți oricare dintre aceste simptome – chiar și pentru prima oară sau dacă se înrăutățesc.

Scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie): Dacă luați Avandia cu alte medicamente pentru diabet, este probabil ca zahărul din sânge să scadă sub nivelul normal. Primele simptome ale scăderii nivelului zahărului din sânge sunt:

- tremurături, transpirații, stări de slăbiciune
- nervozitate, palpitații
- foame.

Gravitatea lor poate crește, ducând la confuzie și pierderea conștienței.

➔ **Informați medicul cât mai repede posibil** dacă aveți oricare dintre aceste simptome. Poate fi nevoie să vi se reducă doza de medicament.

Afecțiuni hepatice: Înainte de a începe să luați Avandia vi se va face o analiză de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră. Această verificare poate fi repetată la intervale de timp. Acestea pot fi semne ale afecțiunii hepatice:

- greață și vărsături
- dureri de stomac (*abdominale*)
- pierderea poftei de mâncare
- urina de culoare închisă.

➔ **Informați medicul cât mai repede posibil** dacă aveți aceste simptome.

Afecțiuni oculare: Inflamarea retinei din partea din spate a ochiului (*edem macular*), posibil cu vedere încețoșată, poate fi o problemă la persoanele cu diabet zaharat. Cazuri noi sau mai grave de edem macular au apărut în puține cazuri la persoanele care iau Avandia sau alte medicamente similare.

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** orice problemă cu privire la vedere.

Fracturi ale oaselor: Fracturi ale oaselor pot apărea la persoanele cu diabet zaharat. Șansele ca acestea să apară pot fi mai mari la persoanele care iau rosiglitazonă de peste un an, în special la femei. Cele mai frecvente sunt fracturile picioarelor, brațelor și mâinilor.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- dureri în piept (*angină pectorală*)
- fracturi ale oaselor
- scăderea numărului de celule sanguine (*anemie*)
- o creștere mică a colesterolului, valori crescute ale grăsimilor în sânge
- creștere în greutate, creșterea poftei de mâncare
- constipație
- umflături (*edeme*) datorate retenției de apă.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** persoane:

- lichid în plămâni (*edem pulmonar*) ce cauzează respirație dificilă
- insuficiență cardiacă
- edem al retinei în spatele ochiului (*edem macular*)
- ficatul nu funcționează așa cum ar trebui (*creșteri ale valorilor enzimelor ficatului*).

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 10000** persoane:

- reacții alergice
- creștere în greutate rapidă și excesivă, datorită acumulării de lichid

Dacă aveți reacții adverse

➔ **Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă vreuna dintre reacțiile adverse menționate devine severă sau neplăcută sau dacă ați observat orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ AVANDIA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Avandia după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Dacă aveți medicamente pe care nu le mai folosiți nu le aruncați pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Avandia

Substanța activă este rosiglitazona. Comprimatele de Avandia există în concentrații diferite. Fiecare comprimat conține 2 mg, 4 mg sau 8 mg rosiglitazonă.

Celelalte componente sunt: amidonglicolat de sodiu (tip A), hipromeloză, hipromeloză 6cP, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de titan (E171), macrogol 3000, triacetat de glicerol și oxid roșu de fier (E172). Comprimatele de 4 mg conțin, de asemenea, talc purificat și oxid galben de fier (E172).

Cum arată Avandia și conținutul ambalajului

Avandia 2 mg comprimate sunt de culoare roz și sunt marcate cu "GSK" pe una dintre fețe și cu "2" pe cealaltă față. Comprimatele sunt ambalate în cutii cu blistere conținând 56, 112, 168 sau 180 comprimate filmate sau în cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 56 comprimate filmate.

Avandia 4 mg comprimate sunt de culoare portocalie și sunt marcate cu "GSK" pe una dintre fețe și cu "4" pe cealaltă față. Comprimatele sunt ambalate în cutii cu blistere conținând 7, 28, 56, 84, 90 sau 112 comprimate filmate sau în cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 56 comprimate filmate.

Avandia 8 mg comprimate sunt de culoare roșu-brun și sunt marcate cu "GSK" pe una dintre fețe și cu "8" pe cealaltă față. Comprimatele sunt ambalate în cutii cu blistere conținând 7, 28, 84, 90 sau 112 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Marea Britanie

Producător: Glaxo Wellcome Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Franța

sau

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda
Te: + 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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>