

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá tableta obsahuje 1 mg rosiglitazónu (vo forme rosiglitazónhydrogén maleinátu) a 500 mg metformíniumchloridu (čo zodpovedá metformín voľnej báze 390 mg).

Pomocné látky:

Každá tableta obsahuje laktózu (približne 6 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté filmom obalené tablety označené "gsk" na jednej a "1/500" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

AVANDAMET je určený na liečbu pacientov s diabetes mellitus 2. typu, najmä obéznych pacientov:

- ktorí nie sú schopní dosiahnuť dostatočnú kompenzáciu diabetu pri použití najvyššej tolerovanej dávky perorálnej monoterapie metformínom.
- v trojitej perorálnej terapii so sulfonylmočovinou u pacientov s nedostatočnou kompenzáciou diabetu pri dvojitej perorálnej terapii s najvyššou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylmočoviny (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvyčajná počiatočná dávka AVANDAMETu je 4 mg/deň rosiglitazónu plus 2000 mg/deň metformíniumchloridu.

Rosiglitazón sa môže zvýšiť na 8 mg/deň po 8 týždňoch, ak nebola dosiahnutá optimálna kompenzácia diabetu. Maximálna odporúčaná denná dávka AVANDAMETu je 8 mg rosiglitazónu plus 2000 mg metformíniumchloridu.

Celková denná dávka AVANDAMETu sa má podať rozdelená do dvoch dávok.

Titracja dávky rosiglitazónu (pridanej k optimálnej dávke metformínu) sa môže zväziť skôr, ako pacient prejde na liečbu AVANDAMETom.

V klinicky vhodných prípadoch je možné zväziť priamy prechod z monoterapie metformínom na AVANDAMET.

Užívanie AVANDAMETu s jedlom alebo krátko po jedle môže znížiť gastrointestinálne symptómy súvisiace s metformínom.

Trojitá perorálna terapia (rosiglitazón, metformín a sulfonfylmočovina) (pozri časť 4.4)

- Pacienti na metformíne a sulfonfylmočovine: keď to bude vhodné, liečba AVANDAMETom sa môže začať 4 mg/deň rosiglitazónu s dávkou metformínu nahrádzajúcou dávkou, ktorá je už užívaná. Zvýšenie zložky rosiglitazónu na 8 mg/deň sa má uskutočniť opatrne po náležitom klinickom hodnotení posudzujúcom pacientovo riziko vzniku nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Pacienti nastavení na trojitú perorálnu terapiu: keď to bude vhodné, AVANDAMET môže nahradiť dávkou rosiglitazónu a metformínu, ktorá je už užívaná.

Keď to bude vhodné, AVANDAMET sa môže použiť ako náhrada súčasne podávaného rosiglitazónu a metformínu v existujúcej dvojitej alebo trojitej perorálnej terapii na zjednodušenie liečby.

Starší ľudia

Vzhľadom na to, že metformín sa vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, starší pacienti užívatí AVANDAMET musia mať pravidelne sledovanú funkciu obličiek (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

AVANDAMET sa nemá používať u pacientov so zlyhaním obličiek alebo dysfunkciou obličiek, napr. hladiny kreatinínu v sére > 135 µmol/l u mužov a > 110 µmol/l u žien a/alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Deti a mladiství

AVANDAMET sa neodporúča používať u detí a mladistvých mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti v tejto vekovej skupine (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

AVANDAMET je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na rosiglitazón, na metformíniumchlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- so srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (New York Heart Association (NYHA) štádium I až IV)
- s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, NSTEMI (infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu) a STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu)) (pozri časť 4.4.)
- s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu ako sú:
 - srdcové zlyhanie alebo zlyhanie dýchania
 - nedávny infarkt myokardu
 - šok
- s poruchou funkcie pečene
- s akútnou intoxikáciou alkoholom, alkoholizmom (pozri časť 4.4)
- s diabetickou ketoacidózou alebo diabetickou prekómou
- so zlyhaním obličiek alebo s dysfunkciou obličiek napr. hladiny kreatinínu v sére > 135 µmol/l u mužov a > 110 µmol/l u žien a/alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min (pozri časť 4.4)
- s akútnymi stavmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek ako sú:
 - dehydratácia
 - ťažká infekcia
 - šok
 - intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok (pozri časť 4.4)
 - laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je veľmi zriedkavá, ale vážna metabolická komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť pri akumulácii metformínu. Hlásené prípady laktátovej acidózy u pacientov užívajúcich metformín sa vyskytli hlavne u diabetických pacientov so signifikantným zlyhaním obličiek. Výskyt laktátovej acidózy môže a má sa znížiť tým, že sa zohľadnia ďalšie pridružené rizikové faktory, ako sú nedostatočná kompenzácia diabetu, ketóza, dlhodobé hladovanie, nadmerné požitie alkoholu, hepatálna insuficiencia a akýkoľvek stav spojený s hypoxiou.

Diagnóza:

Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickou dýchavičnosťou, bolesťou brucha a hypotermiou, po ktorej nasleduje kóma. Diagnostickými laboratórnymi známkami sú znížené pH krvi, plazmatické hladiny laktátu nad 5 mmol/l a zvýšenie anión gap a pomeru laktát/pyruvát. Ak vznikne podozrenie na metabolickú acidózu, musí byť užívanie tohoto lieku prerušené a pacient má byť ihneď hospitalizovaný (pozri časť 4.9).

Funkcia obličiek

Keďže metformín je vylučovaný obličkami, je potrebné pravidelné stanovenie sérových koncentrácií kreatinínu:

- najmenej jedenkrát ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek
- najmenej dvakrát až štyrikrát za rok u pacientov s hladinami kreatinínu v sére na hornej hranici normy a u starších pacientov.

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. Zvláštna opatrnosť sa má venovať prípadom, kedy môže dôjsť k poruche funkcie obličiek, napríklad na začiatku liečby antihypertenzívami alebo diuretikami alebo na začiatku liečby nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID).

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Tiazolidínióny môžu spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže následne viesť k manifestácii znakov alebo príznakov kongestívneho srdcového zlyhania, alebo k ich urýchleniu. Rosiglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín závislú od dávky. Možný podiel retencie tekutín na zvýšení telesnej hmotnosti sa má posudzovať individuálne, pretože rýchle a neprimerané zvýšenie telesnej hmotnosti bolo zaznamenané veľmi zriedkavo ako znak retencie tekutín. Všetci pacienti, najmä pacienti súbežne liečení inzulínom, ale aj sulfonfylmočovinou, pacienti vystavení riziku srdcového zlyhania a pacienti so zníženou srdcovou rezervou, sa majú sledovať s ohľadom na možné znaky a symptómy nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti a srdcového zlyhania. Liečba AVANDAMETom sa musí prerušiť pri akejkolvek progresii srdcového zlyhania.

Použitie AVANDAMETu v kombinácii so sulfonfylmočovinou alebo inzulínom sa môže spájať so zvýšeným rizikom retencie tekutín a srdcového zlyhania (pozri časť 4.8). Rozhodnutie o začatí liečby AVANDAMETom v kombinácii so sulfonfylmočovinou má zahŕňať zváženie alternatívnych terapií. Odporúča sa zvýšené sledovanie pacienta, ak sa AVANDAMET používa v kombinácii, hlavne s inzulínom ale aj so sulfonfylmočovinou.

Srdcové zlyhanie bolo tiež častejšie zaznamenané u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania; edém a srdcové zlyhanie boli tiež častejšie zaznamenané u starších pacientov a u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým zlyhaním obličiek. Opatrnosť je potrebná u pacientov starších ako 75 rokov kvôli obmedzeným skúsenostiam v tejto skupine pacientov. Pretože NSAID, inzulín i rosiglitazón sú všetky spojené s retenciou tekutín, ich súčasné podávanie môže zvýšiť riziko edému.

Kombinácia s inzulínom

V klinických skúškach sa pozorovala zvýšená incidencia srdcového zlyhania pri používaní rosiglitazónu v kombinácii s inzulínom. Inzulín aj rosiglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému a mohlo by zvýšiť riziko ischemickej choroby srdca.

Inzulín sa má pridať k zavedenej liečbe rosiglitazónom iba vo výnimočných prípadoch a pod prísny dozorom.

Ischémia myokardu

Retrospektívna analýza súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií ukázala, že liečba rosiglitazónom môže byť spojená so zvýšeným rizikom ischémie myokardu. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie však nie je možné vyvodiť jednoznačný záver (pozri časť 4.8). U pacientov s ischemickou chorobou srdca a/alebo ochorením periférnych artérií sú k dispozícii obmedzené údaje z klinických skúšok. S ohľadom na bezpečnosť sa preto neodporúča použiť rosiglitazón u týchto pacientov, najmä u tých s príznakmi ischémie myokardu.

Akútny koronárny syndróm (AKS)

Pacienti s AKS neboli sledovaní v kontrolovaných klinických skúškach s rosiglitazónom. Vzhľadom k tomu, že u týchto pacientov môže dôjsť k srdcovému zlyhaniu, liečba rosiglitazónom sa nemá začať u pacientov s akútnou koronárnou príhodou a počas akútnej fázy sa má prerušiť (pozri časť 4.3).

Sledovanie pečenejších funkcií

V postmarketingových skúsenostiach s rosiglitazónom sa vyskytli len ojedinelé správy o poruche hepatocelulárnej funkcie (pozri časť 4.8). Existujú obmedzené skúsenosti s rosiglitazónom u pacientov so zvýšenými hladinami pečenejších enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy). Pečenejšie enzýmy sa preto majú vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby AVANDAMETom a ďalej v pravidelných intervaloch na základe klinického úsudku. Liečba AVANDAMETom sa nesmie zahájiť u pacientov so zvýšenými bazálnymi hladinami pečenejších enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy), alebo u pacientov s akýmkoľvek iným nálezom, ktorý svedčí o pečenejšom ochorení. Ak sú počas liečby AVANDAMETom hladiny ALT vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, hladiny pečenejších enzýmov sa musia čo najskôr opätovne vyhodnotiť. Ak sú hladiny ALT stále vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, liečba sa musí prerušiť. Pečenejšie enzýmy sa majú skontrolovať u každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú príznaky, ktoré by mohli svedčiť o hepatálnej dysfunkcii, ako sú nauzea, dávnenie, bolesť brucha, únava, anorexia a/alebo tmavý moč, ak pre to neexistuje iné známe vysvetlenie. Rozhodnutie o tom, či má pacient pokračovať v terapii AVANDAMETom sa má zakladať na klinickom úsudku berúcim do úvahy výsledky laboratórnych vyšetrení. V prípade výskytu žltacky sa musí liečba prerušiť.

Ochorenia oka

Pri používaní tiazolidindiónov, vrátane rosiglitazónu, boli hlásené postmarketingové správy o novo vzniknutom alebo zhoršujúcom sa diabetickom makulárnom edéme so zníženou zrakovou ostrôťou. Mnohí z týchto pacientov hlásili sprievodný periférny edém. Nie je známe, či existuje alebo neexistuje priama súvislosť medzi rosiglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári si majú dávať pozor na možnosť makulárneho edému, ak pacienti hlásia poruchy v zrakovnej ostrôsti a majú ich poslať na príslušné oftalmologické vyšetrenie.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických skúškach s rosiglitazónom sa preukázalo zvýšenie hmotnosti súvisiace s dávkou, ktoré bolo väčšie, keď sa používal v kombinácii s inzulínom. Hmotnosť sa preto má starostlivo sledovať, vzhľadom k tomu, že jej zvýšenie môže byť spôsobené retenciou tekutín, ktorá môže byť spojená so srdcovým zlyhaním.

Anémia

Liečba rosiglitazónom je spojená so znížením hladín hemoglobínu súvisiacim s dávkou. U pacientov, ktorých hodnoty hemoglobínu boli už pred začiatkom terapie nízke, je počas liečby AVANDAMETom zvýšené riziko vzniku anémie.

Hypoglykémia

Pacienti užívajúci AVANDAMET v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo s inzulínom, môžu byť v súvislosti s dávkou vystavení riziku hypoglykémie. Môže byť potrebné zvýšené sledovanie pacienta a zníženie dávky súbežne užívaného liečiva.

Chirurgický zákrok

Vzhľadom na to, že AVANDAMET obsahuje metformíniumchlorid, liečba sa musí prerušiť 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom v celkovej anestézii a zvyčajne sa nemá začať skôr, ako 48 hodín po tomto výkone.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok počas rádiologického vyšetrenia môže viesť k zlyhaniu obličiek. Vzhľadom na liečivo metformín sa liečba AVANDAMETom musí prerušiť pred alebo počas tohoto vyšetrenia a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako do 48 hodín po vyšetrení, a to len v prípade, že bola následne vyhodnotená funkcia obličiek a boli zistené normálne hodnoty (pozri časť 4.5).

Poruchy kostí

Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón (pozri časť 4.8). Väčšina týchto zlomenín postihla horné končatiny a distálne časti dolných končatín. U žien sa táto zvýšená incidencia zaznamenala po prvom roku liečby a pretrvávala počas dlhodobej liečby. Riziko vzniku zlomeniny sa má brať do úvahy pri starostlivosti o pacientov, obzvlášť žien, liečených rosiglitazónom.

Ďalšie opatrenia

Počas klinických skúšok dostávali rosiglitazón premenopauzálné ženy. Napriek tomu, že v predklinických skúškach (pozri časť 5.3) sa pozorovala hormonálna dysbalancia, žiadny nepriaznivý vplyv na menštruáciu sa nezistil. U žien, ktoré majú vplyvom inzulínovej rezistencie anovulačné cykly, môže liečba rosiglitazónom viesť k vyvolaniu ovulácie v dôsledku zlepšenej citlivosti na inzulín. Pacientky musia byť oboznámené o riziku otehotnenia (pozri časť 4.6).

AVANDAMET sa má používať opatrne počas súčasného podávania inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozilu) alebo induktorov CYP2C8 (napr. rifampicínu) kvôli účinku na farmakokinetiku rosiglitazónu (pozri časť 4.5). AVANDAMET sa okrem toho má používať opatrne počas súčasného podávania kationových liekov, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), kvôli účinku na farmakokinetiku metformínu (pozri časť 4.5). Kompenzácia diabetu sa musí pozorne sledovať. Má sa zväziť úprava dávky AVANDAMETu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu.

Všetci pacienti majú naďalej dodržiavať diétu s pravidelne rozvrhnutým príjmom karbohydrátov počas dňa. Obézni pacienti majú pokračovať v redukčnej diéte.

Pravidelne sa majú vykonávať zvyčajné laboratórne vyšetrenia zamerané na kompenzáciu diabetu.

Tablety AVANDAMET obsahujú laktózu a preto sa nesmú podávať pacientom, ktorí majú zriedkavé dedičné problémy s galaktózovou intoleranciou, nedostatočnosťou Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s AVANDAMETom, súčasné použitie liečiv však u pacientov v klinických štúdiách a v rozšírenom klinickom používaní nemalo za následok žiadne neočakávané interakcie. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (rosiglitazón a metformín).

Existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy u akútnej intoxikácie alkoholom (najmä v prípade hladovania, podvýživy alebo hepatálnej insuficiencie) v dôsledku liečiva metformín v AVANDAMETe (pozri časť 4.4). Vyhnite sa konzumácii alkoholu a liekom s obsahom alkoholu.

Medzi kationovými liekmi, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín) a metformínom môže dochádzať k interakcii spôsobenej kompetíciou o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Štúdia vykonaná u siedmich zdravých dobrovoľníkov ukázala, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systémovú expozíciu (AUC) metformínu o 50% a C_{max} o 81%. Z tohto dôvodu sa má zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu, úprava dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny v liečbe diabetu, keď sa súčasne podávajú kationové lieky, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (pozri časť 4.4).

Štúdie *in vitro* ukázali, že rosiglitazón sa metabolizuje prevažne pomocou CYP2C8 a len minoritnou metabolickou cestou pomocou CYP2C9.

Súčasné podávanie rosiglitazónu s gemfibrozilom (inhibítorom CYP2C8) viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Vzhľadom k tomu, že existuje potenciál pre zvýšenie rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, môže byť potrebné zníženie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Súčasné podávanie rosiglitazónu s rifampicínom (induktorom CYP2C8) viedlo k 66% zníženiu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Nie je možné vylúčiť, že aj ďalšie induktory (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) môžu ovplyvniť expozíciu rosiglitazónu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Klinicky významné interakcie so substrátmi alebo inhibítormi CYP2C9 nie sú predpokladané.

Súčasné podanie rosiglitazónu s perorálnymi antidiabetikami glibenklamidom a akarbózou neviedlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Pri súčasnom užívaní rosiglitazónu s digoxínom, so substrátom CYP2C9 warfarínom, substrátmi CYP3A4 nifedipínom, etinylestradiolom alebo noretindronom sa nespozorovali žiadne klinicky významné interakcie.

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže viesť k zlyhaniu obličiek, ktorého dôsledkom je kumulácia metformínu a riziko laktátovej acidózy. Podávanie metformínu sa musí prerušiť pred alebo počas tohoto vyšetrenia a nemá sa začať užívať skôr ako do 48 hodín po vyšetrení, a to len v prípade, že bola následne vyhodnotená funkcia obličiek a boli zistené normálne hodnoty.

Kombinácie, ktorých použitie si vyžaduje opatrnosť

Glukokortikoidy (systémové a miestne použitie), beta-2-agonisti a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú účinnosť. Pacient musí byť o tomto informovaný a jeho hladiny cukru v krvi musia byť častejšie kontrolované, a to hlavne na začiatku liečby. V prípade potreby sa má dávkovanie antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

Je možné, že ACE inhibítory znížia hladiny cukru v krvi. V prípade potreby sa má dávkovanie antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické alebo klinické údaje o gravidných alebo dojčiacich ženách vystavených účinku AVANDAMETu.

Bolo hlásené, že rosiglitazón prechádza ľudskou placentou a je detegovateľný v tkanivách plodu. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rosiglitazónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

AVANDAMET sa preto nesmie používať počas gravidity. Ak si pacientka želá otehotnieť, alebo ak k otehotneniu dôjde, liečba AVANDAMETom sa musí prerušiť, pokiaľ očakávaný prínos pre matku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Rosiglitazón aj metformín sa zistili v mlieku pokusných zvierat. Nie je známe, či dojčenie vedie k expozícii dieťaťa lieku. AVANDAMET sa preto nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AVANDAMET nemá žiadny, alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené pre každú z komponentových súčastí AVANDAMETu. Nežiaduca reakcia je uvedená len pre fixnú kombinovanú dávku, ak nebola pozorovaná u jednej z komponentových súčastí AVANDAMETu alebo ak sa vyskytla s vyššou frekvenciou ako je frekvencia uvedená pre komponentovú súčasť.

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta. Kategórie frekvencie nežiaducich reakcií priradené na základe skúseností z klinických štúdií nemusia zobrazovať frekvenciu nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa počas bežnej klinickej praxe. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúci jednotlivé hlásenia).

AVANDAMET

Údaje z dvojito zaslepených štúdií potvrdzujú, že bezpečnostný profil súčasne podávaného rosiglitazónu a metformínu je podobný kombinovanému profilu nežiaducich reakcií pre oba lieky. Údaje o AVANDAMETe sa taktiež zhodujú s týmto kombinovaným profilom nežiaducich reakcií.

Údaje z klinickej štúdie (pridanie inzulínu k zavedenej liečbe AVANDAMETom)

V jednej štúdií (n=322), v ktorej sa inzulín pridal pacientom užívajúcim AVANDAMET sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce účinky okrem tých, ktoré sú už definované, buď pre AVANDAMET alebo pre kombinované terapie s rosiglitazónom.

Riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s tekutinami a riziko hypoglykémie je však zvýšené, keď sa AVANDAMET používa v kombinácii s inzulínom.

Rosiglitazón

Údaje z klinických štúdií

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie identifikované v prehľade klinických štúdií zahŕňajúcich viac ako 5 000 pacientov liečených rosiglitazónom. V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke podľa znižujúcej sa frekvencie pre liečebný režim monoterapie rosiglitazónom. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie podľa liečebného režimu		
	Monoterapia rosiglitazónom	Rosiglitazón s metformínom	Rosiglitazón s metformínom a sulfonfylmočovinou
Poruchy krvi a lymfatického systému			
anémia	Časté	Časté	Časté
granulocytopénia			Časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
hypercholesterolémia ¹	Časté	Časté	Časté
hypertriglyceridémia	Časté		
hyperlipidémia	Časté	Časté	Časté
zvýšenie telesnej hmotnosti	Časté	Časté	Časté
zvýšená chuť do jedla	Časté		
hypoglykémia		Časté	Veľmi časté
Poruchy nervového systému			
závrat*		Časté	
bolesť hlavy*			Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
srdcové zlyhanie ²		Časté	Časté
srdcová ischémia ^{3*}	Časté	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
zápcha	Časté	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté	
myalgia*			Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Edém	Časté	Časté	Veľmi časté

*Kategória frekvencie pre požadovú incidenciu týchto nežiaducich účinkov, ako je prevzatá z údajov zo skupiny s placebom z klinických štúdií, je „častá“.

¹ Hypercholesterolémia bola hlásená až u 5,3% pacientov liečených rosiglitazónom (monoterapiou, dvojitou alebo trojitou perorálnou terapiou). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu boli spojené so zvýšením hodnôt LDLc a HDLc, zatiaľ čo pomer celkový cholesterol: HDLc sa v dlhodobých štúdiách nemenil, alebo sa zlepšoval. Zvýšenie cholesterolu bolo väčšinou mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovalo prerušenie liečby.

² Zvýšená incidencia srdcového zlyhania sa pozorovala, keď sa rosiglitazón pridal k liečebným režimom so sulfonfylmočovinou (buď vo forme dvojitej, alebo trojitej terapie) a zdala sa byť vyššia u 8 mg rosiglitazónu oproti 4 mg rosiglitazónu (celková denná dávka). V hlavnej dvojito zaslepenej štúdií bola incidencia srdcového zlyhania v trojitej perorálnej terapii 1,4%, oproti 0,4% v dvojitej terapii s metformínom a sulfonfylmočovinou. Incidencia srdcového zlyhania pri kombinácii s inzulínom (rosiglitazón sa pridal k zavedenej liečbe inzulínom) bola 2,4%, oproti samotnému inzulínu, 1,1%.

V placebom kontrolovanej jednoročnej štúdií u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním NYHA štádia I-II sa zhoršenie alebo možné zhoršenie srdcového zlyhania vyskytlo u 6,4% pacientov liečených rosiglitazónom, oproti 3,5% pacientov na placebo.

³ V retrospektívnej analýze súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií bola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou vyššia u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,00% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placebo, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% interval spoľahlivosti (IS) 1,004 - 1,69)]. Toto riziko sa zvýšilo po pridaní rosiglitazónu k zavedenej liečbe inzulínom a u pacientov liečených nitrátmi pre potvrdenú ischemickú chorobu srdca. V aktualizácii tejto retrospektívnej analýzy, ktorá zahrnula 10 ďalších štúdií spĺňajúcich kritériá pre zaradenie, ale ktoré neboli k dispozícii v čase pôvodnej analýzy, nebola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou štatisticky odlišná u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,21% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placebo, 2,08% [HR 1,098 (95% IS 0,809 - 1,354)]. V prospektívnej štúdií účinkov na kardiovaskulárny systém (priemerne 5,5-ročné sledovanie) bol počet príhod tvoriacich primárny cieľ - úmrtie alebo hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin - medzi rosiglitazónom a aktívnymi komparátormi podobný [HR 0,99 (95% IS 0,85 - 1,16)]. Dve ďalšie dlhodobé prospektívne randomizované kontrolované klinické skúšky (9 620 pacientov, trvanie každej štúdie > 3 roky), porovnávajúce rosiglitazón s niektorými ďalšími schválenými perorálnymi antidiabetikami alebo placebom, nepotvrdili alebo vylúčili možné riziko srdcovej ischémie. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie nie je možné vyvodiť jednoznačný záver.

⁴ Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón. V štúdií na monoterapii bola incidencia u pacientok na rosiglitazón 9,3% (2,7 pacientov na 100 pacient-rokov) oproti 5,1% (1,5 pacientov na 100 pacient-rokov) metformínu alebo 3,5% (1,3 pacientov na 100 pacient-rokov) glibenklamidu. V ďalšej dlhodobej štúdií sa zaznamenala zvýšená incidencia zlomenín kostí u jedincov v kombinovanej skupine liečenej rosiglitazónom v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou aktívnou látkou [8,3% oproti 5,3%, pomer rizík 1,57 (95% IS 1,26 - 1,97)]. Riziko zlomenín sa zdalo byť vyššie u žien v porovnaní s kontrolnými jedincami [11,5% oproti 6,3%, pomer rizík 1,82 (95% IS 1,37 - 2,41)], ako u mužov v porovnaní s kontrolnými jedincami [5,3% oproti 4,3%, pomer rizík 1,23 (95% IS 0,85 - 1,77)]. Sú potrebné ďalšie údaje, aby bolo možné určiť, či existuje zvýšené riziko zlomenín u mužov po dlhšom období sledovania. Väčšina zlomenín postihovala horné končatiny a distálne časti dolných končatín (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených klinických štúdiách s rosiglitazónom bola incidencia vzostupu hladiny ALT na viac ako trojnásobok hornej hranice normy rovnaká ako u placebo (0,2%) a nižšia ako u aktívnych komparátorov (0,5% metformín/sulfonfylmočovina). Výskyt všetkých nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a biliárnych systémov bol <1,5% v ktorejkoľvek liečebnej skupine a podobný placebo.

Postmarketingové údaje

Okrem nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií boli nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 2 identifikované pri používaní rosiglitazónu po jeho schválení.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z postmarketingových údajov s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	
rýchle a nadmerné zvýšenie telesnej hmotnosti	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva)	
anafylaktická reakcia	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	
makulárny edém	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
kongestívne srdcové zlyhanie/plúcny edém	Zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest	
hepatálna dysfunkcia, potvrdená hlavne zvýšenými pečeňovými enzýmami ⁵	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva (pozri Poruchy imunitného systému)	
angioedém	Veľmi zriedkavé
kožné reakcie (napr. urtikária, pruritus, vyrážka)	Veľmi zriedkavé

⁵ Boli hlásené zriedkavé prípady zvýšených pečeňových enzýmov a porucha hepatocelulárnej funkcie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa skončili fatálne.

Metformín

Údaje z klinických štúdií a postmarketingové údaje

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sa zakladajú na informáciách dostupných zo Súhrnu charakteristických vlastností lieku dostupného v EÚ.

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich reakcií na metformín identifikovaných z údajov z klinických štúdií a postmarketingových údajov

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
gastrointestinálne symptómy ⁶	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
laktátová acidóza	Veľmi zriedkavé
nedostatok vitamínu B12 ⁷	Veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	
kovová chuť v ústach	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
poruchy funkcie pečene	Veľmi zriedkavé
hepatitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
urtikária	Veľmi zriedkavé
erytém	Veľmi zriedkavé
pruritis	Veľmi zriedkavé

⁶ Gastrointestinálne symptómy ako nauzea, dávenie, hnačka, bolesť brucha a nechutenstvo sa častejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne ustúpia.

⁷ Dlhodobá liečba metformínom bola spojená so znížením absorpcie vitamínu B12, ktoré môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastickej anémii).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania AVANDAMETom.

O predávkovaní rosiglitazónom u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. V klinických štúdiách na dobrovoľníkoch sa rosiglitazón podával v jednorazových perorálnych dávkach do 20 mg a bol dobre tolerovaný.

Silné predávkovanie metformínom (alebo výskyt súčasných rizikových faktorov pre laktátovú acidózu) môžu viesť k laktátovej acidóze, ktorá je medicínsky naliehavou udalosťou a pacient musí byť hospitalizovaný.

V prípade predávkovania sa odporúča zahájenie patričnej podpornej liečby len vtedy, ak si to klinický stav pacienta vyžaduje. Najúčinnjším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza, rosiglitazón sa však silne viaže na plazmatické bielkoviny a nedá sa preto odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi.
ATC kód: A10BD03

AVANDAMET kombinuje dve antidiabetiká so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie kompenzácie diabetu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.: rosiglitazóniummaleinát, člen tiazolidíndiónovej skupiny a metformíniumchlorid, člen skupiny biguanidov. Tiazolidíndióny účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie a biguanidy účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia endogénnej tvorby glukózy v pečeni.

Rosiglitazón

Rosiglitazón je selektívny agonista nukleových receptorov PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) a patrí do tiazolidíndiónovej skupiny antidiabetických látok. Znižuje glykémiu znížením inzulínovej rezistencie v tukovom tkanive, kostrovom svalstve a pečeni.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazónu bola preukázaná na mnohých zvieracích modeloch diabetu 2. typu. Rosiglitazón navyše pôsobí protektívne na funkciu β -buniek, čo je dokázané zväčšením hmoty pankreatických ostrovčekov a obsahu inzulínu a zabraňuje rozvoju zjavnej hyperglykémie na zvieracích modeloch diabetes mellitus 2. typu. Rosiglitazón nestimuloval pankreatickú sekreciu inzulínu ani nevyvolával hypoglykémiu u potkanov a myši. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát), ktorý má vysokú afinitu na rozpustný ľudský PPAR γ , vykazuje relatívne vysoký potenciál pri vyšetrení glukózovej tolerancie u obeznych myši. Klinický význam tohoto zistenia nebol plne objasnený.

V klinických štúdiách bol pozorovaný vplyv rosiglitazónu na znižovanie glykémie, ktorý nastupuje postupne s maximálnou redukciou hodnôt plazmatickej glukózy nalačno (FPG) približne 8 týždňov po začiatku terapie. Zlepšená kompenzácia diabetu je spojená so znížením glukózy nalačno i po jedle.

Užívanie rosiglitazónu bolo spojené so zvýšením telesnej hmotnosti. V štúdiách mechanizmu sa ukázalo, že zvýšenie telesnej hmotnosti je spôsobené hlavne v dôsledku zvýšeného podkožného tuku so zníženým viscerálnym a intrahepatálnym tukom.

V zhode s mechanizmom účinku, rosiglitazón v kombinácii s metformínom znížil inzulínovú rezistenciu a zlepšil funkciu β -buniek pankreasu. Zlepšená kompenzácia diabetu bola spojená tiež s významným znížením hladiny voľných mastných kyselín. V dôsledku rôznych, ale vzájomne sa dopĺňajúcich mechanizmov účinku, má kombinovaná liečba rosiglitazónu s metformínom aditívny účinok na kompenzáciu diabetu 2. typu.

V štúdiách, ktoré trvali maximálne 3 roky, zaistovalo podanie rosiglitazónu jeden alebo dvakrát denne v dvojitej perorálnej terapii s metformínom dlhodobu pretrvávajúce zlepšenie kompenzácie diabetu (FPG a HbA1c). Výraznejšie zníženie glykémie sa pozorovalo u obeznych pacientov. Dlhodobý prínos zlepšenia kompenzácie diabetu dosiahnutý liečbou rosiglitazónom sa nedá doložiť, pretože štúdia účinku s rosiglitazónom nie je ukončená.

Aktívnou látkou kontrolovaná klinická štúdia (rosiglitazón do 8 mg denne alebo metformín do 2000 mg denne) trvajúca 24 týždňov bola vykonaná u 197 detí (vo veku 10-17 rokov) s diabetom 2. typu. Zlepšenie v HbA1c od bazálnych hodnôt dosiahlo štatistickú významnosť len v skupine s metformínom. U rosiglitazónu sa nepreukázalo, že nie je menej účinný ako metformín. Po liečbe rosiglitazónom neboli u detí oproti dospelým pacientom s diabetom 2. typu zaregistrované žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti. U pediatrických pacientov nie sú dostupné žiadne údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) bola multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia s liečbou v dĺžke 4 - 6 rokov (priemerná dĺžka 4 roky), v ktorej sa rosiglitazón v dávkach 4 až 8 mg/deň porovnal s metformínom (500 mg až 2 000 mg/deň) a glibenklamidom (2,5 až 15 mg/deň) u 4 351 predtým neliečených jedincov s nedávno diagnostikovaným (≤ 3 roky) diabetom 2. typu. Liečba rosiglitazónom významne znížila riziko zlyhania monoterapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % oproti glibenklamidu (HR 0,37, Interval spoľahlivosti (IS) 0,30-0,45) a o 32 % oproti metformínu (HR 0,68, IS 0,55-0,85) počas trvania štúdie (až 72 mesiacov liečby). To predstavuje kumulatívny výskyt zlyhania liečby zodpovedajúci 10,3 % u pacientov liečených rosiglitazónom, 14,8 % u pacientov liečených metformínom a 23,3 % u pacientov liečených

glibenklamidom. Liečbu predčasne ukončilo z dôvodov iných ako je zlyhanie monoterapie celkovo 43 % jedincov v skupine s rosiglitazónom, 47 % jedincov v skupine s glibenklamidom a 42 % jedincov v skupine s metformínom. Vplyv týchto zistení na progresiu ochorenia alebo na mikrovaskulárne alebo makrovaskulárne komplikácie sa nestanovil (pozri časť 4.8). V tejto štúdii sa pozorované nežiaduce udalosti zhodovali so známym profilom nežiaducich udalostí každého z týchto liečiv, vrátane pretrvávajúceho prírastku telesnej hmotnosti pri rosiglitazón. Ďalším zistením bol zvýšený výskyt zlomenín kostí pozorovaný u žien užívajúcich rosiglitazón (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdia RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) bola rozsiahla (4 447 jedincov), otvorená, prospektívna, kontrolovaná štúdia (priemerne 5,5-ročné sledovanie), v ktorej pacienti s diabetom 2. typu nedostatočne kompenzovaní metformínom alebo sulfonfylmočovinou boli randomizovaní na prídavnú liečbu rosiglitazónom, alebo metformínom, alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné trvanie diabetu u týchto pacientov bolo približne 7 rokov. Posudzovaným primárnym cieľom bola hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin (ktorá zahŕňala hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie), alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin. Priemerné dávky na konci randomizovanej liečby sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Randomizovaná liečba†	Priemerná (SD) dávka na konci randomizovanej liečby
Rosiglitazón (buď SU, alebo metformín)	6,7 (1,9) mg
Sulfonfylmočovina (základná liečba metformínom)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformín (základná liečba sulfonfylmočovinou)	1 995,5 (682,6) mg

*Podobné účinné dávky (t.j. približne polovica maximálnej dávky) iných derivátov sulfonfylmočoviny (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, ktorí užívali stanovenú liečbu ako randomizovanú v kombinácii so správnou základnou liečbou a s hodnotiteľnými údajmi.

Z hľadiska primárneho cieľa sa nepozoroval žiaden rozdiel v počte príhod pri rosiglitazón (321/2 220) oproti aktívnej kontrole (323/2 227) (HR 0,99, IS 0,85 - 1,16), pri splnení vopred určeného kritéria non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Hodnoty HR a IS pri kľúčových sekundárnych cieľoch boli nasledujúce: úmrtie z akejkoľvek príčiny (HR 0,86, IS 0,68 - 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events / závažné srdcové nežiaduce udalosti - úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, akútny infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) (HR 0,93, IS 0,74 - 1,15), úmrtie z kardiovaskulárnych príčin (HR 0,84, IS 0,59 - 1,18), akútny infarkt myokardu (HR 1,14, IS 0,80 - 1,63) a cievna mozgová príhoda (HR 0,72, IS 0,49 - 1,06). V 18-mesačnej podštúdii nebola prídavná liečba rosiglitazónom podávaným v dvojkombinácii menej účinná ako kombinácia sulfonfylmočoviny a metformínu, pokiaľ ide o znižovanie hodnoty HbA1c. V konečnej analýze vykonanej po 5 rokoch sa počas liečby randomizovanou dvojkombináciou ($p < 0,0001$ pre rozdiel medzi liečbami) zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,14 % oproti východiskovej hodnote u pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k metformínu oproti zvýšeniu o 0,17 % u pacientov užívajúcich sulfonfylmočovinu pridanú k metformínu. U pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k sulfonfylmočovine sa zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,24 % oproti zníženiu hodnoty HbA1c o 0,10 % u pacientov užívajúcich metformín pridaný k sulfonfylmočovine ($p = 0,0083$ pre rozdiel medzi liečbami). Pri liečbe obsahujúcej rosiglitazón bolo v porovnaní s aktívnou kontrolou zistené významné zvýšenie výskytu srdcového zlyhania (fatálneho a nefatálneho) (HR 2,10, IS 1,35 - 3,27) a zlomenín kostí (pomer rizík 1,57, IS 1,26 - 1,97) (pozri časti 4.4 a 4.8). Celkovo 564 pacientov predčasne ukončilo účasť v sledovaní účinkov na kardiovaskulárny systém, z nich bolo 12,3 % pacientov liečených rosiglitazónom a 13 % pacientov bolo liečených kontrolou; čo predstavuje 7,2 % pacientorokov stratených v sledovaní kardiovaskulárnych príhod a 2,0 % pacientorokov stratených v sledovaní úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižujúce ako bazálnu, tak aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

- znížením tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- miernym zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania glukózy a jej využitia,
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu glykogénu v bunkách pôsobením na glykogénsyntázu.

Metformín zvyšuje transportnú kapacitu určitých typov membránových transportných mechanizmov pre glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí, nezávisle od ovplyvnenia glykémie, pôsobí metformín priaznivo na metabolizmus lipidov. To bolo dokázané pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladinu celkového cholesterolu, hladinu LDLc a hladiny triglyceridov.

Prospektívna randomizovaná (UKPDS) štúdia potvrdila dlhodobý prínos intenzívnej kontroly cukru v krvi u diabetu 2. typu. Analýza výsledkov obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika komplikácií súvisiacich s diabetom u skupiny s metformínom (29,8 udalostí/1000 pacientov a rok) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 udalostí/1000 pacientov a rok), $p=0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou sulfonfylmočovinou a s monoterapiou inzulínom (40,1 udalostí/1000 pacientov a rok), $p=0,0034$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiaceho s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1000 pacientov a rok, samotná diéta 12,7 udalostí/1000 pacientov a rok, $p=0,017$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1000 pacientov a rok oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou sulfonfylmočovinou a s monoterapiou inzulínom 18,9 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,021$)
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1000 pacientov a rok, samotná diéta 18 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVANDAMET

Absorpcia

Nebol pozorovaný žiadny štatisticky signifikantný rozdiel medzi absorpčnými vlastnosťami rosiglitazónu a metformínu z tablety AVANDAMET a vlastnosťami samostatne podaných tablet rosiglitazóniummaleinátu a metformíniumchloridu.

Jedlo nemalo žiadny účinok na hodnoty AUC rosiglitazónu alebo metformínu, keď sa AVANDAMET podával zdravým dobrovoľníkom. Po užití s jedlom bolo pozorované zníženie $C_{\max}$ (o 22% u rosiglitazónu a o 15% u metformínu) a predĺženie $t_{\max}$ (približne o 1,5 h u rosiglitazónu a 0,5 h u metformínu). Tento účinok jedla sa nepovažuje za klinicky signifikantný.

Nasledujúce údaje zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv AVANDAMETu.

Rosiglitazón

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť rosiglitazónu po perorálnom podaní 4 mg a 8 mg je približne 99%. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje rosiglitazón približne 1 h po podaní.

V terapeutickom rozsahu sú plazmatické koncentrácie približne úmerné rozsahu terapeutickej dávky.

Podanie rosiglitazónu spolu s jedlom nijako nemení celkovú expozíciu (AUC), hoci v porovnaní s dávkami užívanými nalačno sa pozorovalo malé zníženie C_{max} (približne o 20-28%) a predĺženie t_{max} (približne o 1,75 h). Tieto malé zmeny nie sú klinicky významné, a preto nie je potrebná úprava v užívaní rosiglitazónu vo vzťahu k jedlu. Pri zvýšení žalúdočného pH sa absorpcia rosiglitazónu nemení.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov je distribučný objem rosiglitazónu približne 14 l. Väzba na plazmatické bielkoviny je u rosiglitazónu vysoká (približne 99,8%) a nie je ovplyvnená koncentráciou ani vekom. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát) má vysokú väzbu na bielkoviny (> 99,99%).

Metabolizmus

Metabolizmus rosiglitazónu je extenzívny a žiadna jeho pôvodná zložka sa nevylučuje v nezmenenej forme. Hlavnými cestami metabolizmu sú N-demetylácia a hydroxylácia, následne konjugácia so sulfátom a kyselinou glukurónovou. Podiel hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfát) na celkovej antidiabetickej aktivite rosiglitazónu nebol u človeka plne objasnený a nedá sa vylúčiť, či sa metabolit na účinku podieľa. Napriek tomu však nie je potrebné obávať sa o bezpečnosť cieľovej alebo špeciálnej skupiny pacientov, pretože u pacientov s poruchou funkcie pečene je rosiglitazón kontraindikovaný a starší pacienti a pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli zahrnutí do fázy III klinických štúdií v dostatočnom počte.

In vitro štúdie ukazujú, že rosiglitazón sa metabolizuje predovšetkým pomocou CYP2C8, s menšou spoluúčasťou CYP2C9.

Pretože sa nepozorovala žiadna významná inhibícia CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A alebo 4A *in vitro* spôsobená rosiglitazónom, existuje nízka pravdepodobnosť významných interakcií na úrovni metabolizmu liekov odbúravaných týmito enzýmami P450. *In vitro* spôsobuje rosiglitazón miernu inhibíciu CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízku inhibíciu CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (pozri časť 4.5). Interakčné štúdie *in vivo* s warfarínom ukazujú, že rosiglitazón neinteraguje so substrátmi CYP2C9 *in vivo*.

Eliminácia

Celkový plazmatický klirens rosiglitazónu je približne 3 l/h a terminálny eliminačný polčas rosiglitazónu je približne 3-4 h. Po podaní dávky jedenkrát alebo dvakrát denne sa nezaznamenala žiadna neočakávaná kumulácia rosiglitazónu. Hlavná cesta eliminácie je moč, touto cestou sa vylučujú približne dve tretiny podanej dávky, stolicou sa vylučuje približne 25% dávky. Močom ani stolicou sa nevylučuje žiadne nezmenené liečivo. Terminálny polčas rádioaktivity bol okolo 130 h, čo svedčí o tom, že eliminácia metabolitov je veľmi pomalá. Vyššia kumulácia metabolitov v plazme sa očakáva až po opakovaných dávkach, najmä kumulácia hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfátu), u ktorého sa predpokladá až osemnásobná akumulácia.

Špeciálne skupiny pacientov

Pohlavie: V žiadnej z populačných farmakokinetických analýz sa nepozorovali rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu medzi mužmi a ženami.

Starší pacienti: V žiadnej z populačných farmakokinetických analýz nemal vek významnejší vplyv na farmakokinetiku rosiglitazónu.

Deti a mladiství: Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca 96 pediatrických pacientov vo veku 10 až 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 35 až 178 kg poukázala na podobný priemerný CL/F u detí a dospelých. Individuálny CL/F v pediatrickej populácii bol v rovnakom rozmedzí ako individuálne údaje u dospelých. V pediatrickej populácii sa CL/F zdal byť nezávislým od veku, ale zvýšil sa so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou.

Porucha funkcie pečene: U pacientov s cirhózou pečene so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B), boli neviazaný C_{max} a AUC 2 až 3-krát vyššie ako u normálnych jedincov. Interindividuálna variabilita bola vysoká, neviazaný AUC vykazoval až sedemnásobný rozdiel medzi jednotlivými pacientmi.

Renálna insuficiencia: U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek liečeného chronickou dialýzou nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu.

Metformín

Absorpcia

Po perorálnom podaní metformínu je $t_{\max}$ dosiahnuté za 2,5 h. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50-60%. Po perorálnom podaní bola neabsorbovaná frakcia v stolici 20-30%.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu závislá od dávky a je neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie počas 24-48 h a sú obvykle menšie než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách nepresiahli maximálne plazmatické hladiny metformínu ($C_{\max}$) 4 µg/ml ani pri maximálnych dávkach.

Podanie s jedlom znižuje rozsah a mierne predlžuje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola pozorovaná o 40% nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25% zníženie v AUC a 35-minútové predĺženie času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie. Klinický význam tohto zníženia nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálne hladiny v krvi sú nižšie ako maximálne hladiny v plazme a objavujú sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny distribučný kompartment. Stredný V_d je v rozsahu medzi 63 – 276 l.

Metabolizmus

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zrejmý konečný eliminačný polčas približne 6,5 h. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovaným AVANDAMETom. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným rosiglitazónom a metformínom.

Rosiglitazón

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiách na zvieratách s možným klinickým významom boli nasledovné. Zvýšenie plazmatického objemu sprevádzané znížením parametrov červených krviniek a zvýšením hmotnosti srdca. Tiež sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene, plazmatickej hladiny ALT (len u psov) a zmnoženie tukového tkaniva. Podobné účinky boli pozorované u ostatných tiazolidindiónov.

V štúdiách reprodukčnej toxicity bolo podávanie rosiglitazónu potkanom počas strednej a neskoršej fázy gestácie spojené so smrťou plodu a retardáciou vývoja plodu. Rosiglitazón ďalej inhiboval ovariálnu syntézu estradiolu a progesterónu a znižoval plazmatické hladiny týchto hormónov s ovplyvnením estrálnych/menštruačných cyklov a fertility (pozri časť 4.4).

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) rosiglitazón v dávkach dvestonásobne prevyšujúcich farmakologicky účinné dávky zvyšoval počet nádorov v hrubom čreve. Význam tohto zistenia nie je známy. Rosiglitazón však podporuje diferenciáciu a zvrat mutagénnych zmien v bunkách ľudského karcinómu hrubého čreva *in vitro*. Rosiglitazón sa okrem toho neprejavil

ako genotoxický v *in vitro* a *in vivo* genotoxických skúškach a podávaním dvom druhom hlodavcov sa počas celoživotného sledovania nepreukázal žiadny výskyt nádorov hrubého čreva.

Metformín

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Sodná soľ karboxymetylškrobu
Hypromelóza (E464)
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Povidón (E1201)
Magnéziumstearát.

Film tablety:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Žltý oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre (PVC/PVdC/aluminium). Balenie obsahujúce 28, 56, 112, 336 (3x112) a 360 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/03/258/001-003

EU/1/03/258/015

EU/1/03/258/019

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. október 2003

Dátum posledného predĺženia: 20. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá tableta obsahuje 2 mg rosiglitazónu (vo forme rosiglitazónhydrogén maleinátu) a 500 mg metformíniumchloridu (čo zodpovedá metformín voľnej báze 390 mg).

Pomocné látky:

Každá tableta obsahuje laktózu (približne 11 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Bledo ružové filmom obalené tablety označené “gsk” na jednej a “2/500” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

AVANDAMET je určený na liečbu pacientov s diabetes mellitus 2. typu, najmä obéznych pacientov:

- ktorí nie sú schopní dosiahnuť dostatočnú kompenzáciu diabetu pri použití najvyššej tolerovanej dávky perorálnej monoterapie metformínom.
- v trojitej perorálnej terapii so sulfonylmočovinou u pacientov s nedostatočnou kompenzáciou diabetu pri dvojitej perorálnej terapii s najvyššou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylmočoviny (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvyčajná počiatočná dávka AVANDAMETu je 4 mg/deň rosiglitazónu plus 2000 mg/deň metformíniumchloridu.

Rosiglitazón sa môže zvýšiť na 8 mg/deň po 8 týždňoch, ak nebola dosiahnutá optimálna kompenzácia diabetu. Maximálna odporúčaná denná dávka AVANDAMETu je 8 mg rosiglitazónu plus 2000 mg metformíniumchloridu.

Celková denná dávka AVANDAMETu sa má podať rozdelená do dvoch dávok.

Titračia dávky rosiglitazónu (pridanej k optimálnej dávke metformínu) sa môže zväziť skôr, ako pacient prejde na liečbu AVANDAMETom.

V klinicky vhodných prípadoch je možné zväziť priamy prechod z monoterapie metformínom na AVANDAMET.

Užívanie AVANDAMETu s jedlom alebo krátko po jedle môže znížiť gastrointestinálne symptómy súvisiace s metformínom.

Trojitá perorálna terapia (rosiglitazón, metformín a sulfonfylmočovina) (pozri časť 4.4)

- Pacienti na metformíne a sulfonfylmočovine: keď to bude vhodné, liečba AVANDAMETom sa môže začať 4 mg/deň rosiglitazónu s dávkou metformínu nahrádzajúcou dávkou, ktorá je už užívaná. Zvýšenie zložky rosiglitazónu na 8 mg/deň sa má uskutočniť opatrne po náležitom klinickom hodnotení posudzujúcom pacientovo riziko vzniku nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Pacienti nastavení na trojitú perorálnu terapiu: keď to bude vhodné, AVANDAMET môže nahradiť dávkou rosiglitazónu a metformínu, ktorá je už užívaná.

Keď to bude vhodné, AVANDAMET sa môže použiť ako náhrada súčasne podávaného rosiglitazónu a metformínu v existujúcej dvojitej alebo trojitej perorálnej terapii na zjednodušenie liečby.

Starší ľudia

Vzhľadom na to, že metformín sa vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, starší pacienti užívatí AVANDAMET musia mať pravidelne sledovanú funkciu obličiek (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

AVANDAMET sa nemá používať u pacientov so zlyhaním obličiek alebo dysfunkciou obličiek, napr. hladiny kreatinínu v sére > 135 µmol/l u mužov a > 110 µmol/l u žien a/alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Deti a mladiství

AVANDAMET sa neodporúča používať u detí a mladistvých mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti v tejto vekovej skupine (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

AVANDAMET je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na rosiglitazón, metformíniumchlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- so srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (New York Heart Association (NYHA) štádium I až IV)
- s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, NSTEMI (infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu) a STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu)) (pozri časť 4.4.)
- s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu ako sú:
 - srdcové zlyhanie alebo zlyhanie dýchania
 - nedávny infarkt myokardu
 - šok
- s poruchou funkcie pečene
- s akútnou intoxikáciou alkoholom, alkoholizmom (pozri časť 4.4)
- s diabetickou ketoacidózou alebo diabetickou prekómou
- so zlyhaním obličiek alebo s dysfunkciou obličiek napr. hladiny kreatinínu v sére > 135 µmol/l u mužov a > 110 µmol/l u žien a/alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min (pozri časť 4.4)
- s akútnymi stavmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek ako sú:
 - dehydratácia
 - ťažká infekcia
 - šok
 - intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok (pozri časť 4.4)
 - laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je veľmi zriedkavá, ale vážna metabolická komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť pri akumulácii metformínu. Hlásené prípady laktátovej acidózy u pacientov užívajúcich metformín sa vyskytli hlavne u diabetických pacientov so signifikantným zlyhaním obličiek. Výskyt laktátovej acidózy môže a má sa znížiť tým, že sa zohľadnia ďalšie pridružené rizikové faktory, ako sú nedostatočná kompenzácia diabetu, ketóza, dlhodobé hladovanie, nadmerné požitie alkoholu, hepatálna insuficiencia a akýkoľvek stav spojený s hypoxiou.

Diagnóza:

Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickou dýchavičnosťou, bolesťou brucha a hypotermiou, po ktorej nasleduje kóma. Diagnostickými laboratórnymi známami sú znížené pH krvi, plazmatické hladiny laktátu nad 5 mmol/l a zvýšenie anión gap a pomeru laktát/pyruvát. Ak vznikne podozrenie na metabolickú acidózu, musí byť užívanie tohoto lieku prerušené a pacient má byť ihneď hospitalizovaný (pozri časť 4.9).

Funkcia obličiek

Keďže metformín je vylučovaný obličkami, je potrebné pravidelné stanovenie sérových koncentrácií kreatinínu:

- najmenej jedenkrát ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek
- najmenej dvakrát až štyrikrát za rok u pacientov s hladinami kreatinínu v sére na hornej hranici normy a u starších pacientov.

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. Zvláštna opatrnosť sa má venovať prípadom, kedy môže dôjsť k poruche funkcie obličiek, napríklad na začiatku liečby antihypertenzívami alebo diuretikami alebo na začiatku liečby nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID).

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Tiazolidindióny môžu spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže následne viesť k manifestácii znakov alebo príznakov kongestívneho srdcového zlyhania, alebo k ich urýchleniu. Rosiglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín závislú od dávky. Možný podiel retencie tekutín na zvýšení telesnej hmotnosti sa má posudzovať individuálne, pretože rýchle a neprimerané zvýšenie telesnej hmotnosti bolo zaznamenané veľmi zriedkavo ako znak retencie tekutín. Všetci pacienti, najmä pacienti súbežne liečení inzulínom, ale aj sulfonfylmočovinou, pacienti vystavení riziku srdcového zlyhania a pacienti so zníženou srdcovou rezervou, sa majú sledovať s ohľadom na možné znaky a symptómy nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti a srdcového zlyhania. Liečba AVANDAMETom sa musí prerušiť pri akejkolvek progresii srdcového zlyhania.

Použitie AVANDAMETu v kombinácii so sulfonfylmočovinou alebo inzulínom sa môže spájať so zvýšeným rizikom retencie tekutín a srdcového zlyhania (pozri časť 4.8). Rozhodnutie o začatí liečby AVANDAMETom v kombinácii so sulfonfylmočovinou má zahŕňať zváženie alternatívnych terapií. Odporúča sa zvýšené sledovanie pacienta, ak sa AVANDAMET používa v kombinácii, hlavne s inzulínom ale aj so sulfonfylmočovinou.

Srdcové zlyhanie bolo tiež častejšie zaznamenané u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania; edém a srdcové zlyhanie boli tiež častejšie zaznamenané u starších pacientov a u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým zlyhaním obličiek. Opatrnosť je potrebná u pacientov starších ako 75 rokov kvôli obmedzeným skúsenostiam v tejto skupine pacientov. Pretože NSAID, inzulín i rosiglitazón sú všetky spojené s retenciou tekutín, ich súčasné podávanie môže zvýšiť riziko edému.

Kombinácia s inzulínom

V klinických skúškach sa pozorovala zvýšená incidencia srdcového zlyhania pri používaní rosiglitazónu v kombinácii s inzulínom. Inzulín aj rosiglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému a mohlo by zvýšiť riziko ischemickej choroby srdca.

Inzulín sa má pridať k zavedenej liečbe rosiglitazónom iba vo výnimočných prípadoch a pod prísny dozorom.

Ischémia myokardu

Retrospektívna analýza súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií ukázala, že liečba rosiglitazónom môže byť spojená so zvýšeným rizikom ischémie myokardu. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie však nie je možné vyvodiť jednoznačný záver (pozri časť 4.8). U pacientov s ischemickou chorobou srdca a/alebo ochorením periférnych artérií sú k dispozícii obmedzené údaje z klinických skúšok. S ohľadom na bezpečnosť sa preto neodporúča použiť rosiglitazón u týchto pacientov, najmä u tých s príznakmi ischémie myokardu.

Akútny koronárny syndróm (AKS)

Pacienti s AKS neboli sledovaní v kontrolovaných klinických skúškach s rosiglitazónom. Vzhľadom k tomu, že u týchto pacientov môže dôjsť k srdcovému zlyhaniu, liečba rosiglitazónom sa nemá začať u pacientov s akútnou koronárnou príhodou a počas akútnej fázy sa má prerušiť (pozri časť 4.3).

Sledovanie pečenejších funkcií

V postmarketingových skúsenostiach s rosiglitazónom sa vyskytli len ojedinelé správy o poruche hepatocelulárnej funkcie (pozri časť 4.8). Existujú obmedzené skúsenosti s rosiglitazónom u pacientov so zvýšenými hladinami pečenejších enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy). Pečenejšie enzýmy sa preto majú vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby AVANDAMETom a ďalej v pravidelných intervaloch na základe klinického úsudku. Liečba AVANDAMETom sa nesmie zahájiť u pacientov so zvýšenými bazálnymi hladinami pečenejších enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy), alebo u pacientov s akýmkoľvek iným nálezom, ktorý svedčí o pečenejšom ochorení. Ak sú počas liečby AVANDAMETom hladiny ALT vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, hladiny pečenejších enzýmov sa musia čo najskôr opätovne vyhodnotiť. Ak sú hladiny ALT stále vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, liečba sa musí prerušiť. Pečenejšie enzýmy sa majú skontrolovať u každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú príznaky, ktoré by mohli svedčiť o hepatálnej dysfunkcii, ako sú nauzea, dávnenie, bolesť brucha, únava, anorexia a/alebo tmavý moč, ak pre to neexistuje iné známe vysvetlenie. Rozhodnutie o tom, či má pacient pokračovať v terapii AVANDAMETom sa má zakladať na klinickom úsudku berúcim do úvahy výsledky laboratórnych vyšetrení. V prípade výskytu žltacky sa musí liečba prerušiť.

Ochorenia oka

Pri používaní tiazolidindiónov, vrátane rosiglitazónu, boli hlásené postmarketingové správy o novo vzniknutom alebo zhoršujúcom sa diabetickom makulárnom edéme so zníženou zrakovou ostrôťou. Mnohí z týchto pacientov hlásili sprievodný periférny edém. Nie je známe, či existuje alebo neexistuje priama súvislosť medzi rosiglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári si majú dávať pozor na možnosť makulárneho edému, ak pacienti hlásia poruchy v zrakovej ostrôsti a majú ich poslať na príslušné oftalmologické vyšetrenie.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických skúškach s rosiglitazónom sa preukázalo zvýšenie hmotnosti súvisiace s dávkou, ktoré bolo väčšie, keď sa používal v kombinácii s inzulínom. Hmotnosť sa preto má starostlivo sledovať, vzhľadom k tomu, že jej zvýšenie môže byť spôsobené retenciou tekutín, ktorá môže byť spojená so srdcovým zlyhaním.

Anémia

Liečba rosiglitazónom je spojená so znížením hladín hemoglobínu súvisiacim s dávkou. U pacientov, ktorých hodnoty hemoglobínu boli už pred začiatkom terapie nízke, je počas liečby AVANDAMETom zvýšené riziko vzniku anémie.

Hypoglykémia

Pacienti užívajúci AVANDAMET v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo inzulínom, môžu byť v súvislosti s dávkou vystavení riziku hypoglykémie. Môže byť potrebné zvýšené sledovanie pacienta a zníženie dávky súbežne užívaného liečiva.

Chirurgický zákrok

Vzhľadom na to, že AVANDAMET obsahuje metformíniumchlorid, liečba sa musí prerušiť 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom v celkovej anestézii a zvyčajne sa nemá začať skôr, ako 48 hodín po tomto výkone.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok počas rádiologického vyšetrenia môže viesť k zlyhaniu obličiek. Vzhľadom na liečivo metformín sa liečba AVANDAMETom musí prerušiť pred alebo počas tohoto vyšetrenia a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako do 48 hodín po vyšetrení, a to len v prípade, že bola následne vyhodnotená funkcia obličiek a boli zistené normálne hodnoty (pozri časť 4.5).

Poruchy kostí

Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón (pozri časť 4.8). Väčšina týchto zlomenín postihla horné končatiny a distálne časti dolných končatín. U žien sa táto zvýšená incidencia zaznamenala po prvom roku liečby a pretrvávala počas dlhodobej liečby. Riziko vzniku zlomeniny sa má brať do úvahy pri starostlivosti o pacientov, obzvlášť žien, liečených rosiglitazónom.

Ďalšie opatrenia

Počas klinických skúšok dostávali rosiglitazón premenopauzálné ženy. Napriek tomu, že v predklinických skúškach (pozri časť 5.3) sa pozorovala hormonálna dysbalancia, žiadny nepriaznivý vplyv na menštruáciu sa nezistil. U žien, ktoré majú vplyvom inzulínovej rezistencie anovulačné cykly, môže liečba rosiglitazónom viesť k vyvolaniu ovulácie v dôsledku zlepšenej citlivosti na inzulín. Pacientky musia byť oboznámené o riziku otehotnenia (pozri časť 4.6).

AVANDAMET sa má používať opatrne počas súčasného podávania inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozilu) alebo induktorov CYP2C8 (napr. rifampicínu) kvôli účinku na farmakokinetiku rosiglitazónu (pozri časť 4.5). AVANDAMET sa okrem toho má používať opatrne počas súčasného podávania kationových liekov, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), kvôli účinku na farmakokinetiku metformínu (pozri časť 4.5). Kompenzácia diabetu sa musí pozorne sledovať. Má sa zväžiť úprava dávky AVANDAMETu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu.

Všetci pacienti majú naďalej dodržiavať diétu s pravidelne rozvrhnutým príjmom karbohydrátov počas dňa. Obézni pacienti majú pokračovať v redukčnej diéte.

Pravidelne sa majú vykonávať zvyčajné laboratórne vyšetrenia zamerané na kompenzáciu diabetu.

Tablety AVANDAMET obsahujú laktózu a preto sa nesmú podávať pacientom, ktorí majú zriedkavé dedičné problémy s galaktózovou intoleranciou, nedostatočnosťou Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s AVANDAMETom, súčasné použitie liečiv však u pacientov v klinických štúdiách a v rozšírenom klinickom používaní nemalo za následok žiadne neočakávané interakcie. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (rosiglitazón a metformín).

Existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy u akútnej intoxikácie alkoholom (najmä v prípade hladovania, podvýživy alebo hepatálnej insuficiencie) v dôsledku liečiva metformín v AVANDAMETe (pozri časť 4.4). Vyhnite sa konzumácii alkoholu a liekom s obsahom alkoholu.

Medzi kationovými liekmi, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín) a metformínom môže dochádzať k interakcii spôsobenej kompetíciou o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Štúdia vykonaná u siedmich zdravých dobrovoľníkov ukázala, že cimetidín

podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systémovú expozíciu (AUC) metformínu o 50% a C_{max} o 81%. Z tohto dôvodu sa má zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu, úprava dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny v liečbe diabetu, keď sa súčasne podávajú kationové lieky, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (pozri časť 4.4).

Štúdie *in vitro* ukázali, že rosiglitazón sa metabolizuje prevažne pomocou CYP2C8 a len minoritnou metabolickou cestou pomocou CYP2C9.

Súčasné podávanie rosiglitazónu s gemfibrozilom (inhibítorom CYP2C8) viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Vzhľadom k tomu, že existuje potenciál pre zvýšenie rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, môže byť potrebné zníženie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Súčasné podávanie rosiglitazónu s rifampicínom (induktorom CYP2C8) viedlo k 66% zníženiu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Nie je možné vylúčiť, že aj ďalšie induktory (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) môžu ovplyvniť expozíciu rosiglitazónu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Klinicky významné interakcie so substrátmi alebo inhibítormi CYP2C9 nie sú predpokladané.

Súčasné podanie rosiglitazónu s perorálnymi antidiabetikami glibenklamidom a akarbózou nevedlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Pri súčasnom užívaní rosiglitazónu s digoxínom, so substrátom CYP2C9 warfarínom, substrátmi CYP3A4 nifedipínom, etinylestradiolom alebo noretindronom sa nespozorovali žiadne klinicky významné interakcie.

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže viesť k zlyhaniu obličiek, ktorého dôsledkom je kumulácia metformínu a riziko laktátovej acidózy. Podávanie metformínu sa musí prerušiť pred alebo počas tohoto vyšetrenia a nemá sa začať užívať skôr ako do 48 hodín po vyšetrení, a to len v prípade, že bola následne vyhodnotená funkcia obličiek a boli zistené normálne hodnoty.

Kombinácie, ktorých použitie si vyžaduje opatrnosť

Glukokortikoidy (systémové a miestne použitie), beta-2-agonisti a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú účinnosť. Pacient musí byť o tomto informovaný a jeho hladiny cukru v krvi musia byť častejšie kontrolované, a to hlavne na začiatku liečby. V prípade potreby sa má dávkovanie antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

Je možné, že ACE inhibítory znížia hladiny cukru v krvi. V prípade potreby sa má dávkovanie antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické alebo klinické údaje o gravidných alebo dojčiacich ženách vystavených účinku AVANDAMETu.

Bolo hlásené, že rosiglitazón prechádza ľudskou placentou a je detegovateľný v tkanivách plodu. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rosiglitazónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

AVANDAMET sa preto nesmie používať počas gravidity. Ak si pacientka želá otehotnieť, alebo ak k otehotneniu dôjde, liečba AVANDAMETom sa musí prerušiť, pokiaľ očakávaný prínos pre matku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Rosiglitazón aj metformín sa zistili v mlieku pokusných zvierat. Nie je známe, či dojčenie vedie k expozícii dieťaťa lieku. AVANDAMET sa preto nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AVANDAMET nemá žiadny, alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené pre každú z komponentových súčastí AVANDAMETu. Nežiaduca reakcia je uvedená len pre fixnú kombinovanú dávku, ak nebola pozorovaná u jednej z komponentových súčastí AVANDAMETu alebo ak sa vyskytla s vyššou frekvenciou ako je frekvencia uvedená pre komponentovú súčasť.

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta. Kategórie frekvencie nežiaducich reakcií priradené na základe skúseností z klinických štúdií nemusia zobrazovať frekvenciu nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa počas bežnej klinickej praxe. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúci jednotlivé hlásenia).

AVANDAMET

Údaje z dvojito zaslepených štúdií potvrdzujú, že bezpečnostný profil súčasne podávaného rosiglitazónu a metformínu je podobný kombinovanému profilu nežiaducich reakcií pre oba lieky. Údaje o AVANDAMETE sa taktiež zhodujú s týmto kombinovaným profilom nežiaducich reakcií.

Údaje z klinickej štúdie (pridanie inzulínu k zavádzenej liečbe AVANDAMETom)

V jednej štúdii (n=322), v ktorej sa inzulín pridal pacientom užívajúcim AVANDAMET sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce účinky okrem tých, ktoré sú už definované, buď pre AVANDAMET alebo pre kombinované terapie s rosiglitazónom.

Riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s tekutinami a riziko hypoglykémie je však zvýšené, keď sa AVANDAMET používa v kombinácii s inzulínom.

Rosiglitazón

Údaje z klinických štúdií

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie identifikované v prehľade klinických štúdií zahŕňajúcich viac ako 5 000 pacientov liečených rosiglitazónom. V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke podľa znižujúcej sa frekvencie pre liečebný režim monoterapie rosiglitazónom. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie podľa liečebného režimu		
	Monoterapia rosiglitazónom	Rosiglitazón s metformínom	Rosiglitazón s metformínom a sulfonylmočovinou
Poruchy krvi a lymfatického systému			
anémia	Časté	Časté	Časté
granulocytopénia			Časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
hypercholesterolémia ¹	Časté	Časté	Časté
hypertriglyceridémia	Časté		
hyperlipidémia	Časté	Časté	Časté
zvýšenie telesnej hmotnosti	Časté	Časté	Časté
zvýšená chuť do jedla	Časté		
hypoglykémia		Časté	Veľmi časté
Poruchy nervového systému			
závrat*		Časté	
bolesť hlavy*			Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
srdcové zlyhanie ²		Časté	Časté
srdcová ischémia ^{3*}	Časté	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
zápcha	Časté	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté	
myalgia*			Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
edém	Časté	Časté	Veľmi časté

*Kategória frekvencie pre požadovú incidenciu týchto nežiaducich účinkov, ako je prevzatá z údajov zo skupiny s placebom z klinických štúdií, je „častá“.

¹ Hypercholesterolémia bola hlásená až u 5,3% pacientov liečených rosiglitazónom (monoterapiou, dvojito alebo trojito perorálnou terapiou). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu boli spojené so zvýšením hodnôt LDLc a HDLc, zatiaľ čo pomer celkový cholesterol: HDLc sa v dlhodobých štúdiách nemenil, alebo sa zlepšoval. Zvýšenie cholesterolu bolo väčšinou mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovalo prerušenie liečby.

² Zvýšená incidencia srdcového zlyhania sa pozorovala, keď sa rosiglitazón pridal k liečebným režimom so sulfonylmočovinou (buď vo forme dvojitej, alebo trojitej terapie) a zdala sa byť vyššia u 8 mg rosiglitazónu oproti 4 mg rosiglitazónu (celková denná dávka). V hlavnej dvojito zaslepenej štúdií bola incidencia srdcového zlyhania v trojitej perorálnej terapii 1,4%, oproti 0,4% v dvojitej terapii s metformínom a sulfonylmočovinou. Incidencia srdcového zlyhania pri kombinácii s inzulínom (rosiglitazón sa pridal k zavedenej liečbe inzulínom) bola 2,4%, oproti samotnému inzulínu, 1,1%.

V placebom kontrolovanej jednoročnej štúdií u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním NYHA štádia I-II sa zhoršenie alebo možné zhoršenie srdcového zlyhania vyskytlo u 6,4% pacientov liečených rosiglitazónom, oproti 3,5% pacientov na placebe.

³ V retrospektívnej analýze súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií bola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou vyššia u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,00% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placeba, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% interval spoľahlivosti (IS) 1,004 - 1,69)]. Toto riziko sa zvýšilo po pridaní rosiglitazónu k zavedenej liečbe inzulínom a u pacientov liečených nitrátmi pre potvrdenú ischemickú chorobu srdca. V aktualizácii tejto retrospektívnej analýzy, ktorá zahrnula 10 ďalších štúdií spĺňajúcich kritériá pre zaradenie, ale ktoré neboli k dispozícii v čase pôvodnej analýzy, nebola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou štatisticky odlišná u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,21% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placeba, 2,08% [HR 1,098 (95% IS 0,809 - 1,354)]. V prospektívnej štúdií účinkov na kardiovaskulárny systém (priemerne 5,5-ročné sledovanie) bol počet príhod tvoriacich primárny cieľ - úmrtie alebo hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin - medzi rosiglitazónom a aktívnymi komparátormi podobný [HR 0,99 (95% IS 0,85 - 1,16)]. Dve ďalšie dlhodobé prospektívne randomizované kontrolované klinické skúšky (9 620 pacientov, trvanie každej štúdie > 3 roky), porovnávajúce rosiglitazón s niektorými ďalšími schválenými perorálnymi antidiabetikami alebo placebom, nepotvrdili alebo vylúčili možné riziko srdcovej ischémie. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie nie je možné vyvodit' jednoznačný záver.

⁴ Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón. V štúdií na monoterapii bola incidencia u pacientok na rosiglitazón 9,3% (2,7 pacientov na 100 pacient-rokov) oproti 5,1% (1,5 pacientov na 100 pacient-rokov) metformínu alebo 3,5% (1,3 pacientov na 100 pacient-rokov) glibenklamidu. V ďalšej dlhodobej štúdií sa zaznamenala zvýšená incidencia zlomenín kostí u jedincov v kombinovanej skupine liečenej rosiglitazónom v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou aktívnou látkou [8,3% oproti 5,3%, pomer rizík 1,57 (95% IS 1,26 - 1,97)]. Riziko zlomenín sa zdalo byť vyššie u žien v porovnaní s kontrolnými jedincami [11,5% oproti 6,3%, pomer rizík 1,82 (95% IS 1,37 - 2,41)], ako u mužov v porovnaní s kontrolnými jedincami [5,3% oproti 4,3%, pomer rizík 1,23 (95% IS 0,85 - 1,77)]. Sú potrebné ďalšie údaje, aby bolo možné určiť, či existuje zvýšené riziko zlomenín u mužov po dlhšom období sledovania. Väčšina zlomenín postihovala horné končatiny a distálne časti dolných končatín (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených klinických štúdiách s rosiglitazónom bola incidencia vzostupu hladiny ALT na viac ako trojnásobok hornej hranice normy rovnaká ako u placeba (0,2%) a nižšia ako u aktívnych komparátorov (0,5% metformín/sulfonylmočovina). Výskyt všetkých nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a biliárnych systémov bol <1,5% v ktorejkoľvek liečebnej skupine a podobný placebu.

Postmarketingové údaje

Okrem nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií boli nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 2 identifikované pri používaní rosiglitazónu po jeho schválení.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z postmarketingových údajov s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	
rýchle a nadmerné zvýšenie telesnej hmotnosti	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva)	
anafylaktická reakcia	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	
makulárny edém	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
kongestívne srdcové zlyhanie/plúcny edém	Zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest	
hepatálna dysfunkcia, potvrdená hlavne zvýšenými pečeňovými enzýmami ⁵	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva (pozri Poruchy imunitného systému)	
Angioedém	Veľmi zriedkavé
kožné reakcie (napr. urtikária, pruritus, vyrážka)	Veľmi zriedkavé

⁵ Boli hlásené zriedkavé prípady zvýšených pečeňových enzýmov a porucha hepatocelulárnej funkcie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa skončili fatálne.

Metformín

Údaje z klinických štúdií a postmarketingové údaje

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sa zakladajú na informáciách dostupných zo Súhrnu charakteristických vlastností lieku dostupného v EÚ.

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich reakcií na metformín identifikovaných z údajov z klinických štúdií a postmarketingových údajov

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
gastrointestinálne symptómy ⁶	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
laktátová acidóza	Veľmi zriedkavé
nedostatok vitamínu B12 ⁷	Veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	
kovová chuť v ústach	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
poruchy funkcie pečene	Veľmi zriedkavé
Hepatitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
urtikária	Veľmi zriedkavé
Erytém	Veľmi zriedkavé
Pruritis	Veľmi zriedkavé

⁶ Gastrointestinálne symptómy ako nauzea, dávenie, hnačka, bolesť brucha a nechutenstvo sa častejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne ustúpia.

⁷ Dlhodobá liečba metformínom bola spojená so znížením absorpcie vitamínu B12, ktoré môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastickej anémii).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania AVANDAMETom.

O predávkovaní rosiglitazónom u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. V klinických štúdiách na dobrovoľníkoch sa rosiglitazón podával v jednorazových perorálnych dávkach do 20 mg a bol dobre tolerovaný.

Silné predávkovanie metformínom (alebo výskyt súčasných rizikových faktorov pre laktátovú acidózu) môžu viesť k laktátovej acidóze, ktorá je medicínsky naliehavou udalosťou a pacient musí byť hospitalizovaný.

V prípade predávkovania sa odporúča zahájenie patričnej podpornej liečby len vtedy, ak si to klinický stav pacienta vyžaduje. Najúčinnjším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza, rosiglitazón sa však silne viaže na plazmatické bielkoviny a nedá sa preto odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi.
ATC kód: A10BD03

AVANDAMET kombinuje dve antidiabetiká so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie kompenzácie diabetu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.: rosiglitazóniummaleinát, člen tiazolidíndiónovej skupiny a metformíniumchlorid, člen skupiny biguanidov. Tiazolidíndióny účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie a biguanidy účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia endogénnej tvorby glukózy v pečeni.

Rosiglitazón

Rosiglitazón je selektívny agonista nukleových receptorov PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) a patrí do tiazolidíndiónovej skupiny antidiabetických látok. Znižuje glykémiu znížením inzulínovej rezistencie v tukovom tkanive, kostrovom svalstve a pečeni.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazónu bola preukázaná na mnohých zvieracích modeloch diabetu 2. typu. Rosiglitazón navyše pôsobí protektívne na funkciu β -buniek, čo je dokázané zväčšením hmoty pankreatických ostrovčekov a obsahu inzulínu a zabraňuje rozvoju zjavnej hyperglykémie na zvieracích modeloch diabetes mellitus 2. typu. Rosiglitazón nestimuloval pankreatickú sekreciu inzulínu ani nevyvolával hypoglykémiu u potkanov a myši. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát), ktorý má vysokú afinitu na rozpustný ľudský PPAR γ , vykazuje relatívne vysoký potenciál pri vyšetrení glukózovej tolerancie u obeznych myši. Klinický význam tohoto zistenia nebol plne objasnený.

V klinických štúdiách bol pozorovaný vplyv rosiglitazónu na znižovanie glykémie, ktorý nastupuje postupne s maximálnou redukciou hodnôt plazmatickej glukózy nalačno (FPG) približne 8 týždňov po začiatku terapie. Zlepšená kompenzácia diabetu je spojená so znížením glukózy nalačno i po jedle.

Užívanie rosiglitazónu bolo spojené so zvýšením telesnej hmotnosti. V štúdiách mechanizmu sa ukázalo, že zvýšenie telesnej hmotnosti je spôsobené hlavne v dôsledku zvýšeného podkožného tuku so zníženým viscerálnym a intrahepatálnym tukom.

V zhode s mechanizmom účinku, rosiglitazón v kombinácii s metformínom znížil inzulínovú rezistenciu a zlepšil funkciu β -buniek pankreasu. Zlepšená kompenzácia diabetu bola spojená tiež s významným znížením hladiny voľných mastných kyselín. V dôsledku rôznych, ale vzájomne sa dopĺňajúcich mechanizmov účinku, má kombinovaná liečba rosiglitazónu s metformínom aditívny účinok na kompenzáciu diabetu 2. typu.

V štúdiách, ktoré trvali maximálne 3 roky, zaistovalo podanie rosiglitazónu jeden alebo dvakrát denne v dvojitej perorálnej terapii s metformínom dlhodobu pretrvávajúce zlepšenie kompenzácie diabetu (FPG a HbA1c). Výraznejšie zníženie glykémie sa pozorovalo u obeznych pacientov. Dlhodobý prínos zlepšenia kompenzácie diabetu dosiahnutý liečbou rosiglitazónom sa nedá doložiť, pretože štúdia účinku s rosiglitazónom nie je ukončená.

Aktívnou látkou kontrolovaná klinická štúdia (rosiglitazón do 8 mg denne alebo metformín do 2000 mg denne) trvajúca 24 týždňov bola vykonaná u 197 detí (vo veku 10-17 rokov) s diabetom 2. typu. Zlepšenie v HbA1c od bazálnych hodnôt dosiahlo štatistickú významnosť len v skupine s metformínom. U rosiglitazónu sa nepreukázalo, že nie je menej účinný ako metformín. Po liečbe rosiglitazónom neboli u detí oproti dospelým pacientom s diabetom 2. typu zaregistrované žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti. U pediatrických pacientov nie sú dostupné žiadne údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) bola multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia s liečbou v dĺžke 4 - 6 rokov (priemerná dĺžka 4 roky), v ktorej sa rosiglitazón v dávkach 4 až 8 mg/deň porovnal s metformínom (500 mg až 2 000 mg/deň) a glibenklamidom (2,5 až 15 mg/deň) u 4 351 predtým neliečených jedincov s nedávno diagnostikovaným (≤ 3 roky) diabetom 2. typu. Liečba rosiglitazónom významne znížila riziko zlyhania monoterapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % oproti glibenklamidu (HR 0,37, Interval spoľahlivosti (IS) 0,30-0,45) a o 32 % oproti metformínu (HR 0,68, IS 0,55-0,85) počas trvania štúdie (až 72 mesiacov liečby). To predstavuje kumulatívny výskyt zlyhania liečby zodpovedajúci 10,3 % u pacientov liečených rosiglitazónom, 14,8 % u pacientov liečených metformínom a 23,3 % u pacientov liečených

glibenklamidom. Liečbu predčasne ukončilo z dôvodov iných ako je zlyhanie monoterapie celkovo 43 % jedincov v skupine s rosiglitazónom, 47 % jedincov v skupine s glibenklamidom a 42 % jedincov v skupine s metformínom. Vplyv týchto zistení na progresiu ochorenia alebo na mikrovaskulárne alebo makrovaskulárne komplikácie sa nestanovil (pozri časť 4.8). V tejto štúdii sa pozorované nežiaduce udalosti zhodovali so známym profilom nežiaducich udalostí každého z týchto liečiv, vrátane pretrvávajúceho prírastku telesnej hmotnosti pri rosiglitazón. Ďalším zistením bol zvýšený výskyt zlomenín kostí pozorovaný u žien užívajúcich rosiglitazón (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdia RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) bola rozsiahla (4 447 jedincov), otvorená, prospektívna, kontrolovaná štúdia (priemerne 5,5-ročné sledovanie), v ktorej pacienti s diabetom 2. typu nedostatočne kompenzovaní metformínom alebo sulfonfylmočovinou boli randomizovaní na prídavnú liečbu rosiglitazónom, alebo metformínom, alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné trvanie diabetu u týchto pacientov bolo približne 7 rokov. Posudzovaným primárnym cieľom bola hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin (ktorá zahŕňala hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie), alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin. Priemerné dávky na konci randomizovanej liečby sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Randomizovaná liečba†	Priemerná (SD) dávka na konci randomizovanej liečby
Rosiglitazón (buď SU, alebo metformín)	6,7 (1,9) mg
Sulfonfylmočovina (základná liečba metformínom)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformín (základná liečba sulfonfylmočovinou)	1 995,5 (682,6) mg

*Podobné účinné dávky (t.j. približne polovica maximálnej dávky) iných derivátov sulfonfylmočoviny (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, ktorí užívali stanovenú liečbu ako randomizovanú v kombinácii so správnou základnou liečbou a s hodnotiteľnými údajmi.

Z hľadiska primárneho cieľa sa nepozoroval žiaden rozdiel v počte príhod pri rosiglitazón (321/2 220) oproti aktívnej kontrole (323/2 227) (HR 0,99, IS 0,85 - 1,16), pri splnení vopred určeného kritéria non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Hodnoty HR a IS pri kľúčových sekundárnych cieľoch boli nasledujúce: úmrtie z akejkoľvek príčiny (HR 0,86, IS 0,68 - 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events / závažné srdcové nežiaduce udalosti - úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, akútny infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) (HR 0,93, IS 0,74 - 1,15), úmrtie z kardiovaskulárnych príčin (HR 0,84, IS 0,59 - 1,18), akútny infarkt myokardu (HR 1,14, IS 0,80 - 1,63) a cievna mozgová príhoda (HR 0,72, IS 0,49 - 1,06). V 18-mesačnej podštúdii nebola prídavná liečba rosiglitazónom podávaným v dvojkombinácii menej účinná ako kombinácia sulfonfylmočoviny a metformínu, pokiaľ ide o znižovanie hodnoty HbA1c. V konečnej analýze vykonanej po 5 rokoch sa počas liečby randomizovanou dvojkombináciou ($p < 0,0001$ pre rozdiel medzi liečbami) zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,14 % oproti východiskovej hodnote u pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k metformínu oproti zvýšeniu o 0,17 % u pacientov užívajúcich sulfonfylmočovinu pridanú k metformínu. U pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k sulfonfylmočovine sa zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,24 % oproti zníženiu hodnoty HbA1c o 0,10 % u pacientov užívajúcich metformín pridaný k sulfonfylmočovine ($p = 0,0083$ pre rozdiel medzi liečbami). Pri liečbe obsahujúcej rosiglitazón bolo v porovnaní s aktívnou kontrolou zistené významné zvýšenie výskytu srdcového zlyhania (fatálneho a nefatálneho) (HR 2,10, IS 1,35 - 3,27) a zlomenín kostí (pomer rizík 1,57, IS 1,26 - 1,97) (pozri časti 4.4 a 4.8). Celkovo 564 pacientov predčasne ukončilo účasť v sledovaní účinkov na kardiovaskulárny systém, z nich bolo 12,3 % pacientov liečených rosiglitazónom a 13 % pacientov bolo liečených kontrolou; čo predstavuje 7,2 % pacientorokov stratených v sledovaní kardiovaskulárnych príhod a 2,0 % pacientorokov stratených v sledovaní úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižujúce ako bazálnu, tak aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

- znížením tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- miernym zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania glukózy a jej využitia,
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu glykogénu v bunkách pôsobením na glykogénsyntázu.

Metformín zvyšuje transportnú kapacitu určitých typov membránových transportných mechanizmov pre glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí, nezávisle od ovplyvnenia glykémie, pôsobí metformín priaznivo na metabolizmus lipidov. To bolo dokázané pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladinu celkového cholesterolu, hladinu LDLc a hladiny triglyceridov.

Prospektívna randomizovaná (UKPDS) štúdia potvrdila dlhodobý prínos intenzívnej kontroly cukru v krvi u diabetu 2. typu. Analýza výsledkov obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika komplikácií súvisiacich s diabetom u skupiny s metformínom (29,8 udalostí/1000 pacientov a rok) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 udalostí/1000 pacientov a rok), $p=0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou sulfonfylmočovinou a s monoterapiou inzulínom (40,1 udalostí/1000 pacientov a rok), $p=0,0034$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiaceho s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1000 pacientov a rok, samotná diéta 12,7 udalostí/1000 pacientov a rok, $p=0,017$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1000 pacientov a rok oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou sulfonfylmočovinou a s monoterapiou inzulínom 18,9 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,021$)
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1000 pacientov a rok, samotná diéta 18 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVANDAMET

Absorpcia

Nebol pozorovaný žiadny štatisticky signifikantný rozdiel medzi absorpčnými vlastnosťami rosiglitazónu a metformínu z tablety AVANDAMET a vlastnosťami samostatne podaných tablet rosiglitazóniummaleinátu a metformíniumchloridu.

Jedlo nemalo žiadny účinok na hodnoty AUC rosiglitazónu alebo metformínu, keď sa AVANDAMET podával zdravým dobrovoľníkom. Po užití s jedlom bolo pozorované zníženie $C_{\max}$ (o 22% u rosiglitazónu a o 15% u metformínu) a predĺženie $t_{\max}$ (približne o 1,5 h u rosiglitazónu a 0,5 h u metformínu). Tento účinok jedla sa nepovažuje za klinicky signifikantný.

Nasledujúce údaje zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv AVANDAMETu.

Rosiglitazón

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť rosiglitazónu po perorálnom podaní 4 mg a 8 mg je približne 99%. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje rosiglitazón približne 1 h po podaní.

V terapeutickom rozsahu sú plazmatické koncentrácie približne úmerné rozsahu terapeutickému dávky.

Podanie rosiglitazónu spolu s jedlom nijako nemení celkovú expozíciu (AUC), hoci v porovnaní s dávkami užívanými nalačno sa pozorovalo malé zníženie $C_{\max}$ (približne o 20-28%) a predĺženie $t_{\max}$ (približne o 1,75 h). Tieto malé zmeny nie sú klinicky významné, a preto nie je potrebná úprava v užívaní rosiglitazónu vo vzťahu k jedlu. Pri zvýšení žalúdočného pH sa absorpcia rosiglitazónu nemení.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov je distribučný objem rosiglitazónu približne 14 l. Väzba na plazmatické bielkoviny je u rosiglitazónu vysoká (približne 99,8%) a nie je ovplyvnená koncentráciou ani vekom. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát) má vysokú väzbu na bielkoviny (> 99,99%).

Metabolizmus

Metabolizmus rosiglitazónu je extenzívny a žiadna jeho pôvodná zložka sa nevylučuje v nezmenenej forme. Hlavnými cestami metabolizmu sú N-demetylácia a hydroxylácia, následne konjugácia so sulfátom a kyselinou glukurónovou. Podiel hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfát) na celkovej antidiabetickej aktivite rosiglitazónu nebol u človeka plne objasnený a nedá sa vylúčiť, či sa metabolit na účinku podieľa. Napriek tomu však nie je potrebné obávať sa o bezpečnosť cieľovej alebo špeciálnej skupiny pacientov, pretože u pacientov s poruchou funkcie pečene je rosiglitazón kontraindikovaný a starší pacienti a pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli zahrnutí do fázy III klinických štúdií v dostatočnom počte.

In vitro štúdie ukazujú, že rosiglitazón sa metabolizuje predovšetkým pomocou CYP2C8, s menšou spoluúčasťou CYP2C9.

Pretože sa nepozorovala žiadna významná inhibícia CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A alebo 4A *in vitro* spôsobená rosiglitazónom, existuje nízka pravdepodobnosť významných interakcií na úrovni metabolizmu liekov odbúravaných týmito enzýmami P450. *In vitro* spôsobuje rosiglitazón miernu inhibíciu CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízku inhibíciu CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (pozri časť 4.5). Interakčné štúdie *in vivo* s warfarínom ukazujú, že rosiglitazón neinteraguje so substrátmi CYP2C9 *in vivo*.

Eliminácia

Celkový plazmatický klirens rosiglitazónu je približne 3 l/h a terminálny eliminačný polčas rosiglitazónu je približne 3-4 h. Po podaní dávky jedenkrát alebo dvakrát denne sa nezaznamenala žiadna neočakávaná kumulácia rosiglitazónu. Hlavná cesta eliminácie je moč, touto cestou sa vylučujú približne dve tretiny podanej dávky, stolicou sa vylučuje približne 25% dávky. Močom ani stolicou sa nevylučuje žiadne nezmenené liečivo. Terminálny polčas rádioaktivity bol okolo 130 h, čo svedčí o tom, že eliminácia metabolitov je veľmi pomalá. Vyššia kumulácia metabolitov v plazme sa očakáva až po opakovaných dávkach, najmä kumulácia hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfátu), u ktorého sa predpokladá až osemnásobná akumulácia.

Špeciálne skupiny pacientov

Pohlavie: V žiadnej z populačných farmakokinetických analýz sa nepozorovali rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu medzi mužmi a ženami.

Starší pacienti: V žiadnej z populačných farmakokinetických analýz nemal vek významnejší vplyv na farmakokinetiku rosiglitazónu.

Deti a mladiství: Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca 96 pediatrických pacientov vo veku 10 až 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 35 až 178 kg poukázala na podobný priemerný CL/F u detí a dospelých. Individuálny CL/F v pediatrickej populácii bol v rovnakom rozmedzí ako individuálne údaje u dospelých. V pediatrickej populácii sa CL/F zdal byť nezávislým od veku, ale zvýšil sa so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou.

Porucha funkcie pečene: U pacientov s cirhózou pečene so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B), boli neviazaný $C_{\max}$ a AUC 2 až 3-krát vyššie ako u normálnych jedincov. Interindividuálna variabilita bola vysoká, neviazaný AUC vykazoval až sedemnásobný rozdiel medzi jednotlivými pacientmi.

Renálna insuficiencia: U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek liečeného chronickou dialýzou nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu.

Metformín

Absorpcia

Po perorálnom podaní metformínu je $t_{\max}$ dosiahnuté za 2,5 h. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50-60%. Po perorálnom podaní bola neabsorbovaná frakcia v stolici 20-30%.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu závislá od dávky a je neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie počas 24 – 48 h a sú obvykle menšie než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách nepresiahli maximálne plazmatické hladiny metformínu ($C_{\max}$) 4 µg/ml ani pri maximálnych dávkach.

Podanie s jedlom znižuje rozsah a mierne predlžuje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola pozorovaná o 40% nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25% zníženie v AUC a 35-minútové predĺženie času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie. Klinický význam tohto zníženia nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálne hladiny v krvi sú nižšie ako maximálne hladiny v plazme a objavujú sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny distribučný kompartment. Stredný V_d je v rozsahu medzi 63 – 276 l.

Metabolizmus

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zrejмый konečný eliminačný polčas približne 6,5 h. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovaným AVANDAMETom. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným rosiglitazónom a metformínom.

Rosiglitazón

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiách na zvieratách s možným klinickým významom boli nasledovné. Zvýšenie plazmatického objemu sprevádzané znížením parametrov červených krviniek a zvýšením hmotnosti srdca. Tiež sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene, plazmatickej hladiny ALT (len u psov) a zmnoženie tukového tkaniva. Podobné účinky boli pozorované u ostatných tiazolidindiónov.

V štúdiách reprodukčnej toxicity bolo podávanie rosiglitazónu potkanom počas strednej a neskoršej fázy gestácie spojené so smrťou plodu a retardáciou vývoja plodu. Rosiglitazón ďalej inhiboval ovariálnu syntézu estradiolu a progesterónu a znižoval plazmatické hladiny týchto hormónov s ovplyvnením estrálnych/menštruačných cyklov a fertility (pozri časť 4.4).

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) rosiglitazón v dávkach dvestonásobne prevyšujúcich farmakologicky účinné dávky zvyšoval počet nádorov v hrubom čreve. Význam tohto zistenia nie je známy. Rosiglitazón však podporuje diferenciáciu a zvrat mutagénnych zmien v bunkách ľudského karcinómu hrubého čreva *in vitro*. Rosiglitazón sa okrem toho neprejavil

ako genotoxický v *in vitro* a *in vivo* genotoxických skúškach a podávaním dvom druhom hlodavcov sa počas celoživotného sledovania nepreukázal žiadny výskyt nádorov hrubého čreva.

Metformín

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Sodná soľ karboxymetylškrobu
Hypromelóza (E464)
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Povidón (E1201)
Magnéziumstearát.

Film tablety:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Červený oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre (PVC/PVdC/aluminium). Balenie obsahujúce 28, 56, 112, 336 (3x112) a 360 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/03/258/004-006

EU/1/03/258/016

EU/1/03/258/020

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie 20. október 2003

Dátum posledného predĺženia: 20. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá tableta obsahuje 2 mg rosiglitazónu (vo forme rosiglitazónhydrogén maleinátu) a 1000 mg metformíniumchloridu (čo zodpovedá metformín voľnej báze 780 mg).

Pomocné látky:

Každá tableta obsahuje laktózu (približne 11 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté filmom obalené tablety označené "gsk" na jednej a "2/1000" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

AVANDAMET je určený na liečbu pacientov s diabetes mellitus 2. typu, najmä obéznych pacientov:

- ktorí nie sú schopní dosiahnuť dostatočnú kompenzáciu diabetu pri použití najvyššej tolerovanej dávky perorálnej monoterapie metformínom,
- v trojitej perorálnej terapii so sulfonylmočovinou u pacientov s nedostatočnou kompenzáciou diabetu pri dvojitej perorálnej terapii s najvyššou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylmočoviny (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pre rôzne dávkovacie režimy je AVANDAMET dostupný v príslušných silách.

Zvyčajná počiatočná dávka AVANDAMETu je 4 mg/deň rosiglitazónu plus 2000 mg/deň metformíniumchloridu.

Rosiglitazón sa môže zvýšiť na 8 mg/deň po 8 týždňoch, ak nebola dosiahnutá optimálna kompenzácia diabetu. Maximálna odporúčaná denná dávka AVANDAMETu je 8 mg rosiglitazónu plus 2000 mg metformíniumchloridu.

Celková denná dávka AVANDAMETu sa má podať rozdelená do dvoch dávok.

Titrácia dávky rosiglitazónu (pridanej k optimálnej dávke metformínu) sa môže zväziť skôr, ako pacient prejde na liečbu AVANDAMETom.

V klinicky vhodných prípadoch je možné zväziť priamy prechod z monoterapie metformínom na AVANDAMET.

Užívanie AVANDAMETu s jedlom alebo krátko po jedle môže znížiť gastrointestinálne symptómy súvisiace s metformínom.

Trojitá perorálna terapia (rosiglitazón, metformín a sulfonfylmočovina) (pozri časť 4.4)

- Pacienti na metformíne a sulfonfylmočovine: keď to bude vhodné, liečba AVANDAMETom sa môže začať 4 mg/deň rosiglitazónu s dávkou metformínu nahrádzajúcou dávkou, ktorá je už užívaná. Zvýšenie zložky rosiglitazónu na 8 mg/deň sa má uskutočniť opatrne po náležitom klinickom hodnotení posudzujúcom pacientovo riziko vzniku nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Pacienti nastavení na trojitú perorálnu terapiu: keď to bude vhodné, AVANDAMET môže nahradiť dávkou rosiglitazónu a metformínu, ktorá je už užívaná.

Keď to bude vhodné, AVANDAMET sa môže použiť ako náhrada súčasne podávaného rosiglitazónu a metformínu v existujúcej dvojitej alebo trojitej perorálnej terapii na zjednodušenie liečby.

Starší ľudia

Vzhľadom na to, že metformín sa vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, starší pacienti užívatí AVANDAMET musia mať pravidelne sledovanú funkciu obličiek (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

AVANDAMET sa nemá používať u pacientov so zlyhaním obličiek alebo dysfunkciou obličiek, napr. hladiny kreatinínu v sére > 135 µmol/l u mužov a > 110 µmol/l u žien a/alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Deti a mladiství

AVANDAMET sa neodporúča používať u detí a mladistvých mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti v tejto vekovej skupine (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

AVANDAMET je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na rosiglitazón, metformíniumchlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- so srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (New York Heart Association (NYHA) štádium I až IV)
- s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, NSTEMI (infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu) a STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu)) (pozri časť 4.4.)
- s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu ako sú:
 - srdcové zlyhanie alebo zlyhanie dýchania
 - nedávny infarkt myokardu
 - šok
- s poruchou funkcie pečene
- s akútnou intoxikáciou alkoholom, alkoholizmom (pozri časť 4.4)
- s diabetickou ketoacidózou alebo diabetickou prekómou
- so zlyhaním obličiek alebo s dysfunkciou obličiek napr. hladiny kreatinínu v sére > 135 µmol/l u mužov a > 110 µmol/l u žien a/alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min (pozri časť 4.4)
- s akútnymi stavmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek ako sú:
 - dehydratácia
 - ťažká infekcia
 - šok
 - intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok (pozri časť 4.4)
 - laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je veľmi zriedkavá, ale vážna metabolická komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť pri akumulácii metformínu. Hlásené prípady laktátovej acidózy u pacientov užívajúcich metformín sa vyskytli hlavne u diabetických pacientov so signifikantným zlyhaním obličiek. Výskyt laktátovej acidózy môže a má sa znížiť tým, že sa zohľadnia ďalšie pridružené rizikové faktory, ako sú nedostatočná kompenzácia diabetu, ketóza, dlhodobé hladovanie, nadmerné požitie alkoholu, hepatálna insuficiencia a akýkoľvek stav spojený s hypoxiou.

Diagnóza:

Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickou dýchavičnosťou, bolesťou brucha a hypotermiou, po ktorej nasleduje kóma. Diagnostickými laboratórnymi známkami sú znížené pH krvi, plazmatické hladiny laktátu nad 5 mmol/l a zvýšenie anión gap a pomeru laktát/pyruvát. Ak vznikne podozrenie na metabolickú acidózu, musí byť užívanie tohoto lieku prerušené a pacient má byť ihneď hospitalizovaný (pozri časť 4.9).

Funkcia obličiek

Keďže metformín je vylučovaný obličkami, je potrebné pravidelné stanovenie sérových koncentrácií kreatinínu:

- najmenej jedenkrát ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek
- najmenej dvakrát až štyrikrát za rok u pacientov s hladinami kreatinínu v sére na hornej hranici normy a u starších pacientov.

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. Zvláštna opatrnosť sa má venovať prípadom, kedy môže dôjsť k poruche funkcie obličiek, napríklad na začiatku liečby antihypertenzívami alebo diuretikami alebo na začiatku liečby nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID).

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Tiazolidindióny môžu spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže následne viesť k manifestácii znakov alebo príznakov kongestívneho srdcového zlyhania, alebo k ich urýchleniu. Rosiglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín závislú od dávky. Možný podiel retencie tekutín na zvýšení telesnej hmotnosti sa má posudzovať individuálne, pretože rýchle a neprimerané zvýšenie telesnej hmotnosti bolo zaznamenané veľmi zriedkavo ako znak retencie tekutín. Všetci pacienti, najmä pacienti súbežne liečení inzulínom, ale aj sulfonfylmočovinou, pacienti vystavení riziku srdcového zlyhania a pacienti so zníženou srdcovou rezervou, sa majú sledovať s ohľadom na možné znaky a symptómy nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti a srdcového zlyhania. Liečba AVANDAMETom sa musí prerušiť pri akejkolvek progresii srdcového zlyhania.

Použitie AVANDAMETu v kombinácii so sulfonfylmočovinou alebo inzulínom sa môže spájať so zvýšeným rizikom retencie tekutín a srdcového zlyhania (pozri časť 4.8). Rozhodnutie o začatí liečby AVANDAMETom v kombinácii so sulfonfylmočovinou má zahŕňať zváženie alternatívnych terapií. Odporúča sa zvýšené sledovanie pacienta, ak sa AVANDAMET používa v kombinácii, hlavne s inzulínom ale aj so sulfonfylmočovinou.

Srdcové zlyhanie bolo tiež častejšie zaznamenané u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania; edém a srdcové zlyhanie boli tiež častejšie zaznamenané u starších pacientov a u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým zlyhaním obličiek. Opatrnosť je potrebná u pacientov starších ako 75 rokov kvôli obmedzeným skúsenostiam v tejto skupine pacientov. Pretože NSAID, inzulín i rosiglitazón sú všetky spojené s retenciou tekutín, ich súčasné podávanie môže zvýšiť riziko edému.

Kombinácia s inzulínom

V klinických skúškach sa pozorovala zvýšená incidencia srdcového zlyhania pri používaní rosiglitazónu v kombinácii s inzulínom. Inzulín aj rosiglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému a mohlo by zvýšiť riziko ischemickej choroby srdca.

Inzulín sa má pridať k zavedenej liečbe rosiglitazónom iba vo výnimočných prípadoch a pod prísny dozorom.

Ischémia myokardu

Retrospektívna analýza súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií ukázala, že liečba rosiglitazónom môže byť spojená so zvýšeným rizikom ischémie myokardu. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie však nie je možné vyvodiť jednoznačný záver (pozri časť 4.8). U pacientov s ischemickou chorobou srdca a/alebo ochorením periférnych artérií sú k dispozícii obmedzené údaje z klinických skúšok. S ohľadom na bezpečnosť sa preto neodporúča použiť rosiglitazón u týchto pacientov, najmä u tých s príznakmi ischémie myokardu.

Akútny koronárny syndróm (AKS)

Pacienti s AKS neboli sledovaní v kontrolovaných klinických skúškach s rosiglitazónom. Vzhľadom k tomu, že u týchto pacientov môže dôjsť k srdcovému zlyhaniu, liečba rosiglitazónom sa nemá začať u pacientov s akútnou koronárnou príhodou a počas akútnej fázy sa má prerušiť (pozri časť 4.3).

Sledovanie pečenejších funkcií

V postmarketingových skúsenostiach s rosiglitazónom sa vyskytli len ojedinelé správy o poruche hepatocelulárnej funkcie (pozri časť 4.8). Existujú obmedzené skúsenosti s rosiglitazónom u pacientov so zvýšenými hladinami pečenejších enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy). Pečenejšie enzýmy sa preto majú vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby AVANDAMETom a ďalej v pravidelných intervaloch na základe klinického úsudku. Liečba AVANDAMETom sa nesmie zahájiť u pacientov so zvýšenými bazálnymi hladinami pečenejších enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy), alebo u pacientov s akýmkoľvek iným nálezom, ktorý svedčí o pečenejšom ochorení. Ak sú počas liečby AVANDAMETom hladiny ALT vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, hladiny pečenejších enzýmov sa musia čo najskôr opätovne vyhodnotiť. Ak sú hladiny ALT stále vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, liečba sa musí prerušiť. Pečenejšie enzýmy sa majú skontrolovať u každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú príznaky, ktoré by mohli svedčiť o hepatálnej dysfunkcii, ako sú nauzea, dávenie, bolesť brucha, únava, anorexia a/alebo tmavý moč, ak pre to neexistuje iné známe vysvetlenie. Rozhodnutie o tom, či má pacient pokračovať v terapii AVANDAMETom sa má zakladať na klinickom úsudku berúcim do úvahy výsledky laboratórnych vyšetrení. V prípade výskytu žltacky sa musí liečba prerušiť.

Ochorenia oka

Pri používaní tiazolidindiónov, vrátane rosiglitazónu, boli hlásené postmarketingové správy o novo vzniknutom alebo zhoršujúcom sa diabetickom makulárnom edéme so zníženou zrakovou ostrôťou. Mnohí z týchto pacientov hlásili sprievodný periférny edém. Nie je známe, či existuje alebo neexistuje priama súvislosť medzi rosiglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári si majú dávať pozor na možnosť makulárneho edému, ak pacienti hlásia poruchy v zrakovej ostrôsti a majú ich poslať na príslušné oftalmologické vyšetrenie.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických skúškach s rosiglitazónom sa preukázalo zvýšenie hmotnosti súvisiace s dávkou, ktoré bolo väčšie, keď sa používal v kombinácii s inzulínom. Hmotnosť sa preto má starostlivo sledovať, vzhľadom k tomu, že jej zvýšenie môže byť spôsobené retenciou tekutín, ktorá môže byť spojená so srdcovým zlyhaním.

Anémia

Liečba rosiglitazónom je spojená so znížením hladín hemoglobínu súvisiacim s dávkou. U pacientov, ktorých hodnoty hemoglobínu boli už pred začiatkom terapie nízke, je počas liečby AVANDAMETom zvýšené riziko vzniku anémie.

Hypoglykémia

Pacienti užívajúci AVANDAMET v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo inzulínom, môžu byť v súvislosti s dávkou vystavení riziku hypoglykémie. Môže byť potrebné zvýšené sledovanie pacienta a zníženie dávky súbežne užívaného liečiva.

Chirurgický zákrok

Vzhľadom na to, že AVANDAMET obsahuje metformíniumchlorid, liečba sa musí prerušiť 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom v celkovej anestézii a zvyčajne sa nemá začať skôr, ako 48 hodín po tomto výkone.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok počas rádiologického vyšetrenia môže viesť k zlyhaniu obličiek. Vzhľadom na liečivo metformín sa liečba AVANDAMETom musí prerušiť pred alebo počas tohoto vyšetrenia a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako do 48 hodín po vyšetrení, a to len v prípade, že bola následne vyhodnotená funkcia obličiek a boli zistené normálne hodnoty (pozri časť 4.5).

Poruchy kostí

Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón (pozri časť 4.8). Väčšina týchto zlomenín postihla horné končatiny a distálne časti dolných končatín. U žien sa táto zvýšená incidencia zaznamenala po prvom roku liečby a pretrvávala počas dlhodobej liečby. Riziko vzniku zlomeniny sa má brať do úvahy pri starostlivosti o pacientov, obzvlášť žien, liečených rosiglitazónom.

Ďalšie opatrenia

Počas klinických skúšok dostávali rosiglitazón premenopauzálné ženy. Napriek tomu, že v predklinických skúškach (pozri časť 5.3) sa pozorovala hormonálna dysbalancia, žiadny nepriaznivý vplyv na menštruáciu sa nezistil. U žien, ktoré majú vplyvom inzulínovej rezistencie anovulačné cykly, môže liečba rosiglitazónom viesť k vyvolaniu ovulácie v dôsledku zlepšenej citlivosti na inzulín. Pacientky musia byť oboznámené o riziku otehotnenia (pozri časť 4.6).

AVANDAMET sa má používať opatrne počas súčasného podávania inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozilu) alebo induktorov CYP2C8 (napr. rifampicínu) kvôli účinku na farmakokinetiku rosiglitazónu (pozri časť 4.5). AVANDAMET sa okrem toho má používať opatrne počas súčasného podávania kationových liekov, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), kvôli účinku na farmakokinetiku metformínu (pozri časť 4.5). Kompenzácia diabetu sa musí pozorne sledovať. Má sa zväziť úprava dávky AVANDAMETu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu.

Všetci pacienti majú naďalej dodržiavať diétu s pravidelne rozvrhnutým príjmom karbohydrátov počas dňa. Obézni pacienti majú pokračovať v redukčnej diéte.

Pravidelne sa majú vykonávať zvyčajné laboratórne vyšetrenia zamerané na kompenzáciu diabetu.

Tablety AVANDAMET obsahujú laktózu a preto sa nesmú podávať pacientom, ktorí majú zriedkavé dedičné problémy s galaktózovou intoleranciou, nedostatočnosťou Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s AVANDAMETom, súčasné použitie liečiv však u pacientov v klinických štúdiách a v rozšírenom klinickom používaní nemalo za následok žiadne neočakávané interakcie. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (rosiglitazón a metformín).

Existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy u akútnej intoxikácie alkoholom (najmä v prípade hladovania, podvýživy alebo hepatálnej insuficiencie) v dôsledku liečiva metformín v AVANDAMETe (pozri časť 4.4). Vyhnite sa konzumácii alkoholu a liekom s obsahom alkoholu.

Medzi kationovými liekmi, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín) a metformínom môže dochádzať k interakcii spôsobenej kompetíciou o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Štúdia vykonaná u siedmich zdravých dobrovoľníkov ukázala, že cimetidín

podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systémovú expozíciu (AUC) metformínu o 50% a C_{max} o 81%. Z tohto dôvodu sa má zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu, úprava dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny v liečbe diabetu, keď sa súčasne podávajú kationové lieky, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (pozri časť 4.4).

Štúdie *in vitro* ukázali, že rosiglitazón sa metabolizuje prevažne pomocou CYP2C8 a len minoritnou metabolickou cestou pomocou CYP2C9.

Súčasné podávanie rosiglitazónu s gemfibrozilom (inhibítorom CYP2C8) viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Vzhľadom k tomu, že existuje potenciál pre zvýšenie rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, môže byť potrebné zníženie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Súčasné podávanie rosiglitazónu s rifampicínom (induktorom CYP2C8) viedlo k 66% zníženiu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Nie je možné vylúčiť, že aj ďalšie induktory (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) môžu ovplyvniť expozíciu rosiglitazónu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Klinicky významné interakcie so substrátmi alebo inhibítormi CYP2C9 nie sú predpokladané.

Súčasné podanie rosiglitazónu s perorálnymi antidiabetikami glibenklamidom a akarbózou nevedlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Pri súčasnom užívaní rosiglitazónu s digoxínom, so substrátom CYP2C9 warfarínom, substrátmi CYP3A4 nifedipínom, etinylestradiolom alebo noretindronom sa nespozorovali žiadne klinicky významné interakcie.

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže viesť k zlyhaniu obličiek, ktorého dôsledkom je kumulácia metformínu a riziko laktátovej acidózy. Podávanie metformínu sa musí prerušiť pred alebo počas tohoto vyšetrenia a nemá sa začať užívať skôr ako do 48 hodín po vyšetrení, a to len v prípade, že bola následne vyhodnotená funkcia obličiek a boli zistené normálne hodnoty.

Kombinácie, ktorých použitie si vyžaduje opatrnosť

Glukokortikoidy (systémové a miestne použitie), beta-2-agonisti a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú účinnosť. Pacient musí byť o tomto informovaný a jeho hladiny cukru v krvi musia byť častejšie kontrolované, a to hlavne na začiatku liečby. V prípade potreby sa má dávkovanie antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

Je možné, že ACE inhibítory znížia hladiny cukru v krvi. V prípade potreby sa má dávkovanie antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické alebo klinické údaje o gravidných alebo dojčiacich ženách vystavených účinku AVANDAMETu.

Bolo hlásené, že rosiglitazón prechádza ľudskou placentou a je detegovateľný v tkanivách plodu. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rosiglitazónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

AVANDAMET sa preto nesmie používať počas gravidity. Ak si pacientka želá otehotnieť, alebo ak k otehotneniu dôjde, liečba AVANDAMETom sa musí prerušiť, pokiaľ očakávaný prínos pre matku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Rosiglitazón aj metformín sa zistili v mlieku pokusných zvierat. Nie je známe, či dojčenie vedie k expozícii dieťaťa lieku. AVANDAMET sa preto nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AVANDAMET nemá žiadny, alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené pre každú z komponentových súčastí AVANDAMETu. Nežiaduca reakcia je uvedená len pre fixnú kombinovanú dávku, ak nebola pozorovaná u jednej z komponentových súčastí AVANDAMETu alebo ak sa vyskytla s vyššou frekvenciou ako je frekvencia uvedená pre komponentovú súčasť.

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta. Kategórie frekvencie nežiaducich reakcií priradené na základe skúseností z klinických štúdií nemusia zobrazovať frekvenciu nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa počas bežnej klinickej praxe. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúci jednotlivé hlásenia).

AVANDAMET

Údaje z dvojito zaslepených štúdií potvrdzujú, že bezpečnostný profil súčasne podávaného rosiglitazónu a metformínu je podobný kombinovanému profilu nežiaducich reakcií pre oba lieky. Údaje o AVANDAMETE sa taktiež zhodujú s týmto kombinovaným profilom nežiaducich reakcií.

Údaje z klinickej štúdie (pridanie inzulínu k zavádzenej liečbe AVANDAMETom)

V jednej štúdii (n=322), v ktorej sa inzulín pridal pacientom užívajúcim AVANDAMET sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce účinky okrem tých, ktoré sú už definované, buď pre AVANDAMET alebo pre kombinované terapie s rosiglitazónom.

Riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s tekutinami a riziko hypoglykémie je však zvýšené, keď sa AVANDAMET používa v kombinácii s inzulínom.

Rosiglitazón

Údaje z klinických štúdií

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie identifikované v prehľade klinických štúdií zahŕňajúcich viac ako 5 000 pacientov liečených rosiglitazónom. V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke podľa znižujúcej sa frekvencie pre liečebný režim monoterapie rosiglitazónom. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie podľa liečebného režimu		
	Monoterapia rosiglitazónom	Rosiglitazón s metformínom	Rosiglitazón s metformínom a sulfonylmočovinou
Poruchy krvi a lymfatického systému			
anémia	Časté	Časté	Časté
granulocytopénia			Časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
hypercholesterolémia ¹	Časté	Časté	Časté
hypertriglyceridémia	Časté		
hyperlipidémia	Časté	Časté	Časté
zvýšenie telesnej hmotnosti	Časté	Časté	Časté
zvýšená chuť do jedla	Časté		
hypoglykémia		Časté	Veľmi časté
Poruchy nervového systému			
závrat*		Časté	
bolesť hlavy*			Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
srdcové zlyhanie ²		Časté	Časté
srdcová ischémia ^{3*}	Časté	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
zápcha	Časté	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté	
myalgia*			Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
edém	Časté	Časté	Veľmi časté

*Kategória frekvencie pre požadovú incidenciu týchto nežiaducich účinkov, ako je prevzatá z údajov zo skupiny s placebom z klinických štúdií, je „častá“.

¹ Hypercholesterolémia bola hlásená až u 5,3% pacientov liečených rosiglitazónom (monoterapiou, dvojitou alebo trojitou perorálnou terapiou). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu boli spojené so zvýšením hodnôt LDLc a HDLc, zatiaľ čo pomer celkový cholesterol: HDLc sa v dlhodobých štúdiách nemenil, alebo sa zlepšoval. Zvýšenie cholesterolu bolo väčšinou mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovalo prerušenie liečby.

² Zvýšená incidencia srdcového zlyhania sa pozorovala, keď sa rosiglitazón pridal k liečebným režimom so sulfonylmočovinou (buď vo forme dvojitej, alebo trojitej terapie) a zdala sa byť vyššia u 8 mg rosiglitazónu oproti 4 mg rosiglitazónu (celková denná dávka). V hlavnej dvojito zaslepenej štúdií bola incidencia srdcového zlyhania v trojitej perorálnej terapii 1,4%, oproti 0,4% v dvojitej terapii s metformínom a sulfonylmočovinou. Incidencia srdcového zlyhania pri kombinácii s inzulínom (rosiglitazón sa pridal k zavedenej liečbe inzulínom) bola 2,4%, oproti samotnému inzulínu, 1,1%.

V placebom kontrolovanej jednoročnej štúdií u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním NYHA štádia I-II sa zhoršenie alebo možné zhoršenie srdcového zlyhania vyskytlo u 6,4% pacientov liečených rosiglitazónom, oproti 3,5% pacientov na placebe.

³ V retrospektívnej analýze súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií bola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou vyššia u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,00% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placeba, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% interval spoľahlivosti (IS) 1,004 - 1,69)]. Toto riziko sa zvýšilo po pridaní rosiglitazónu k zavedenej liečbe inzulínom a u pacientov liečených nitrátmi pre potvrdenú ischemickú chorobu srdca. V aktualizácii tejto retrospektívnej analýzy, ktorá zahrnula 10 ďalších štúdií spĺňajúcich kritériá pre zaradenie, ale ktoré neboli k dispozícii v čase pôvodnej analýzy, nebola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou štatisticky odlišná u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,21% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placeba, 2,08% [HR 1,098 (95% IS 0,809 - 1,354)]. V prospektívnej štúdií účinkov na kardiovaskulárny systém (priemerne 5,5-ročné sledovanie) bol počet príhod tvoriacich primárny cieľ - úmrtie alebo hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin - medzi rosiglitazónom a aktívnymi komparátormi podobný [HR 0,99 (95% IS 0,85 - 1,16)]. Dve ďalšie dlhodobé prospektívne randomizované kontrolované klinické skúšky (9 620 pacientov, trvanie každej štúdie > 3 roky), porovnávajúce rosiglitazón s niektorými ďalšími schválenými perorálnymi antidiabetikami alebo placebom, nepotvrdili alebo vylúčili možné riziko srdcovej ischémie. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie nie je možné vyvodit' jednoznačný záver.

⁴ Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón. V štúdií na monoterapii bola incidencia u pacientok na rosiglitazón 9,3% (2,7 pacientov na 100 pacient-rokov) oproti 5,1% (1,5 pacientov na 100 pacient-rokov) metformínu alebo 3,5% (1,3 pacientov na 100 pacient-rokov) glibenklamidu. V ďalšej dlhodobej štúdií sa zaznamenala zvýšená incidencia zlomenín kostí u jedincov v kombinovanej skupine liečenej rosiglitazónom v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou aktívnou látkou [8,3% oproti 5,3%, pomer rizík 1,57 (95% IS 1,26 - 1,97)]. Riziko zlomenín sa zdalo byť vyššie u žien v porovnaní s kontrolnými jedincami [11,5% oproti 6,3%, pomer rizík 1,82 (95% IS 1,37 - 2,41)], ako u mužov v porovnaní s kontrolnými jedincami [5,3% oproti 4,3%, pomer rizík 1,23 (95% IS 0,85 - 1,77)]. Sú potrebné ďalšie údaje, aby bolo možné určiť, či existuje zvýšené riziko zlomenín u mužov po dlhšom období sledovania. Väčšina zlomenín postihovala horné končatiny a distálne časti dolných končatín (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených klinických štúdiách s rosiglitazónom bola incidencia vzostupu hladiny ALT na viac ako trojnásobok hornej hranice normy rovnaká ako u placeba (0,2%) a nižšia ako u aktívnych komparátorov (0,5% metformín/sulfonylmočovina). Výskyt všetkých nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a biliárnych systémov bol <1,5% v ktorejkoľvek liečebnej skupine a podobný placebu.

Postmarketingové údaje

Okrem nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií boli nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 2 identifikované pri používaní rosiglitazónu po jeho schválení.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z postmarketingových údajov s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	
rýchle a nadmerné zvýšenie telesnej hmotnosti	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva)	
anafylaktická reakcia	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	
makulárny edém	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
kongestívne srdcové zlyhanie/plúcny edém	Zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest	
hepatálna dysfunkcia, potvrdená hlavne zvýšenými pečeňovými enzýmami ⁵	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva (pozri Poruchy imunitného systému)	
Angioedém	Veľmi zriedkavé
kožné reakcie (napr. urtikária, pruritus, vyrážka)	Veľmi zriedkavé

⁵ Boli hlásené zriedkavé prípady zvýšených pečeňových enzýmov a porucha hepatocelulárnej funkcie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa skončili fatálne.

Metformín

Údaje z klinických štúdií a postmarketingové údaje

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sa zakladajú na informáciách dostupných zo Súhrnu charakteristických vlastností lieku dostupného v EÚ.

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich reakcií na metformín identifikovaných z údajov z klinických štúdií a postmarketingových údajov

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
gastrointestinálne symptómy ⁶	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
laktátová acidóza	Veľmi zriedkavé
nedostatok vitamínu B12 ⁷	Veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	
kovová chuť v ústach	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
poruchy funkcie pečene	Veľmi zriedkavé
Hepatitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
urtikária	Veľmi zriedkavé
Erytém	Veľmi zriedkavé
Pruritis	Veľmi zriedkavé

⁶ Gastrointestinálne symptómy ako nauzea, dávenie, hnačka, bolesť brucha a nechutenstvo sa častejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne ustúpia.

⁷ Dlhodobá liečba metformínom bola spojená so znížením absorpcie vitamínu B12, ktoré môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastickej anémii).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania AVANDAMETom.

O predávkovaní rosiglitazónom u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. V klinických štúdiách na dobrovoľníkoch sa rosiglitazón podával v jednorazových perorálnych dávkach do 20 mg a bol dobre tolerovaný.

Silné predávkovanie metformínom (alebo výskyt súčasných rizikových faktorov pre laktátovú acidózu) môžu viesť k laktátovej acidóze, ktorá je medicínsky naliehavou udalosťou a pacient musí byť hospitalizovaný.

V prípade predávkovania sa odporúča zahájenie patričnej podpornej liečby len vtedy, ak si to klinický stav pacienta vyžaduje. Najúčinnjším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza, rosiglitazón sa však silne viaže na plazmatické bielkoviny a nedá sa preto odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi.
ATC kód: A10BD03

AVANDAMET kombinuje dve antidiabetiká so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie kompenzácie diabetu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.: rosiglitazóniummaleinát, člen tiazolidíndiónovej skupiny a metformíniumchlorid, člen skupiny biguanidov. Tiazolidíndióny účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie a biguanidy účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia endogénnej tvorby glukózy v pečeni.

Rosiglitazón

Rosiglitazón je selektívny agonista nukleových receptorov PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) a patrí do tiazolidíndiónovej skupiny antidiabetických látok. Znižuje glykémiu znížením inzulínovej rezistencie v tukovom tkanive, kostrovom svalstve a pečeni.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazónu bola preukázaná na mnohých zvieracích modeloch diabetu 2. typu. Rosiglitazón navyše pôsobí protektívne na funkciu β -buniek, čo je dokázané zväčšením hmoty pankreatických ostrovčekov a obsahu inzulínu a zabraňuje rozvoju zjavnej hyperglykémie na zvieracích modeloch diabetes mellitus 2. typu. Rosiglitazón nestimuloval pankreatickú sekreciu inzulínu ani nevyvolával hypoglykémiu u potkanov a myší. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát), ktorý má vysokú afinitu na rozpustný ľudský PPAR γ , vykazuje relatívne vysoký potenciál pri vyšetrení glukózovej tolerancie u obeznych myší. Klinický význam tohoto zistenia nebol plne objasnený.

V klinických štúdiách bol pozorovaný vplyv rosiglitazónu na znižovanie glykémie, ktorý nastupuje postupne s maximálnou redukciou hodnôt plazmatickej glukózy nalačno (FPG) približne 8 týždňov po začiatku terapie. Zlepšená kompenzácia diabetu je spojená so znížením glukózy nalačno i po jedle.

Užívanie rosiglitazónu bolo spojené so zvýšením telesnej hmotnosti. V štúdiách mechanizmu sa ukázalo, že zvýšenie telesnej hmotnosti je spôsobené hlavne v dôsledku zvýšeného podkožného tuku so zníženým viscerálnym a intrahepatálnym tukom.

V zhode s mechanizmom účinku, rosiglitazón v kombinácii s metformínom znížil inzulínovú rezistenciu a zlepšil funkciu β -buniek pankreasu. Zlepšená kompenzácia diabetu bola spojená tiež s významným znížením hladiny voľných mastných kyselín. V dôsledku rôznych, ale vzájomne sa dopĺňajúcich mechanizmov účinku, má kombinovaná liečba rosiglitazónu s metformínom aditívny účinok na kompenzáciu diabetu 2. typu.

V štúdiách, ktoré trvali maximálne 3 roky, zaistovalo podanie rosiglitazónu jeden alebo dvakrát denne v dvojitej perorálnej terapii s metformínom dlhodobu pretrvávajúce zlepšenie kompenzácie diabetu (FPG a HbA1c). Výraznejšie zníženie glykémie sa pozorovalo u obeznych pacientov. Dlhodobý prínos zlepšenia kompenzácie diabetu dosiahnutý liečbou rosiglitazónom sa nedá doložiť, pretože štúdia účinku s rosiglitazónom nie je ukončená.

Aktívnou látkou kontrolovaná klinická štúdia (rosiglitazón do 8 mg denne alebo metformín do 2000 mg denne) trvajúca 24 týždňov bola vykonaná u 197 detí (vo veku 10-17 rokov) s diabetom 2. typu. Zlepšenie v HbA1c od bazálnych hodnôt dosiahlo štatistickú významnosť len v skupine s metformínom. U rosiglitazónu sa nepreukázalo, že nie je menej účinný ako metformín. Po liečbe rosiglitazónom neboli u detí oproti dospelým pacientom s diabetom 2. typu zaregistrované žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti. U pediatrických pacientov nie sú dostupné žiadne údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) bola multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia s liečbou v dĺžke 4 - 6 rokov (priemerná dĺžka 4 roky), v ktorej sa rosiglitazón v dávkach 4 až 8 mg/deň porovnal s metformínom (500 mg až 2 000 mg/deň) a glibenklamidom (2,5 až 15 mg/deň) u 4 351 predtým neliečených jedincov s nedávno diagnostikovaným (≤ 3 roky) diabetom 2. typu. Liečba rosiglitazónom významne znížila riziko zlyhania monoterapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % oproti glibenklamidu (HR 0,37, Interval spoľahlivosti (IS) 0,30-0,45) a o 32 % oproti metformínu (HR 0,68, IS 0,55-0,85) počas trvania štúdie (až 72 mesiacov liečby). To predstavuje kumulatívny výskyt zlyhania liečby zodpovedajúci 10,3 % u pacientov liečených rosiglitazónom, 14,8 % u pacientov liečených metformínom a 23,3 % u pacientov liečených

glibenklamidom. Liečbu predčasne ukončilo z dôvodov iných ako je zlyhanie monoterapie celkovo 43 % jedincov v skupine s rosiglitazónom, 47 % jedincov v skupine s glibenklamidom a 42 % jedincov v skupine s metformínom. Vplyv týchto zistení na progresiu ochorenia alebo na mikrovaskulárne alebo makrovaskulárne komplikácie sa nestanovil (pozri časť 4.8). V tejto štúdii sa pozorované nežiaduce udalosti zhodovali so známym profilom nežiaducich udalostí každého z týchto liečiv, vrátane pretrvávajúceho prírastku telesnej hmotnosti pri rosiglitazón. Ďalším zistením bol zvýšený výskyt zlomenín kostí pozorovaný u žien užívajúcich rosiglitazón (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdia RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) bola rozsiahla (4 447 jedincov), otvorená, prospektívna, kontrolovaná štúdia (priemerne 5,5-ročné sledovanie), v ktorej pacienti s diabetom 2. typu nedostatočne kompenzovaní metformínom alebo sulfonfylmočovinou boli randomizovaní na prídavnú liečbu rosiglitazónom, alebo metformínom, alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné trvanie diabetu u týchto pacientov bolo približne 7 rokov. Posudzovaným primárnym cieľom bola hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin (ktorá zahŕňala hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie), alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin. Priemerné dávky na konci randomizovanej liečby sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Randomizovaná liečba†	Priemerná (SD) dávka na konci randomizovanej liečby
Rosiglitazón (buď SU, alebo metformín)	6,7 (1,9) mg
Sulfonfylmočovina (základná liečba metformínom)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformín (základná liečba sulfonfylmočovinou)	1 995,5 (682,6) mg

*Podobné účinné dávky (t.j. približne polovica maximálnej dávky) iných derivátov sulfonfylmočoviny (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, ktorí užívali stanovenú liečbu ako randomizovanú v kombinácii so správnou základnou liečbou a s hodnotiteľnými údajmi.

Z hľadiska primárneho cieľa sa nepozoroval žiaden rozdiel v počte príhod pri rosiglitazón (321/2 220) oproti aktívnej kontrole (323/2 227) (HR 0,99, IS 0,85 - 1,16), pri splnení vopred určeného kritéria non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Hodnoty HR a IS pri kľúčových sekundárnych cieľoch boli nasledujúce: úmrtie z akejkoľvek príčiny (HR 0,86, IS 0,68 - 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events / závažné srdcové nežiaduce udalosti - úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, akútny infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda) (HR 0,93, IS 0,74 - 1,15), úmrtie z kardiovaskulárnych príčin (HR 0,84, IS 0,59 - 1,18), akútny infarkt myokardu (HR 1,14, IS 0,80 - 1,63) a cievná mozgová príhoda (HR 0,72, IS 0,49 - 1,06). V 18-mesačnej podštúdii nebola prídavná liečba rosiglitazónom podávaným v dvojkombinácii menej účinná ako kombinácia sulfonfylmočoviny a metformínu, pokiaľ ide o znižovanie hodnoty HbA1c. V konečnej analýze vykonanej po 5 rokoch sa počas liečby randomizovanou dvojkombináciou ($p < 0,0001$ pre rozdiel medzi liečbami) zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,14 % oproti východiskovej hodnote u pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k metformínu oproti zvýšeniu o 0,17 % u pacientov užívajúcich sulfonfylmočovinu pridanú k metformínu. U pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k sulfonfylmočovine sa zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,24 % oproti zníženiu hodnoty HbA1c o 0,10 % u pacientov užívajúcich metformín pridaný k sulfonfylmočovine ($p = 0,0083$ pre rozdiel medzi liečbami). Pri liečbe obsahujúcej rosiglitazón bolo v porovnaní s aktívnou kontrolou zistené významné zvýšenie výskytu srdcového zlyhania (fatálneho a nefatálneho) (HR 2,10, IS 1,35 - 3,27) a zlomenín kostí (pomer rizík 1,57, IS 1,26 - 1,97) (pozri časti 4.4 a 4.8). Celkovo 564 pacientov predčasne ukončilo účasť v sledovaní účinkov na kardiovaskulárny systém, z nich bolo 12,3 % pacientov liečených rosiglitazónom a 13 % pacientov bolo liečených kontrolou; čo predstavuje 7,2 % pacientorokov stratených v sledovaní kardiovaskulárnych príhod a 2,0 % pacientorokov stratených v sledovaní úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižujúce ako bazálnu, tak aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

- znížením tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- miernym zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania glukózy a jej využitia,
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu glykogénu v bunkách pôsobením na glykogénsyntázu.

Metformín zvyšuje transportnú kapacitu určitých typov membránových transportných mechanizmov pre glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí, nezávisle od ovplyvnenia glykémie, pôsobí metformín priaznivo na metabolizmus lipidov. To bolo dokázané pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladinu celkového cholesterolu, hladinu LDLc a hladiny triglyceridov.

Prospektívna randomizovaná (UKPDS) štúdia potvrdila dlhodobý prínos intenzívnej kontroly cukru v krvi u diabetu 2. typu. Analýza výsledkov obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika komplikácií súvisiacich s diabetom u skupiny s metformínom (29,8 udalostí/1000 pacientov a rok) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 udalostí/1000 pacientov a rok), $p=0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou sulfonylmočovinou a s monoterapiou inzulínom (40,1 udalostí/1000 pacientov a rok), $p=0,0034$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiaceho s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1000 pacientov a rok, samotná diéta 12,7 udalostí/1000 pacientov a rok, $p=0,017$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1000 pacientov a rok oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou sulfonylmočovinou a s monoterapiou inzulínom 18,9 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,021$)
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1000 pacientov a rok, samotná diéta 18 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVANDAMET

Absorpcia

Nebol pozorovaný žiadny štatisticky signifikantný rozdiel medzi absorpčnými vlastnosťami rosiglitazónu a metformínu z tablety AVANDAMET a vlastnosťami samostatne podaných tabliet rosiglitazóniummaleinátu a metformíniumchloridu.

Jedlo nemalo žiadny účinok na hodnoty AUC rosiglitazónu alebo metformínu, keď sa AVANDAMET podával zdravým dobrovoľníkom. Po užití s jedlom bolo pozorované zníženie $C_{\max}$ (o 22% u rosiglitazónu a o 15% u metformínu) a predĺženie $t_{\max}$ (približne o 1,5 h u rosiglitazónu a 0,5 h u metformínu). Tento účinok jedla sa nepovažuje za klinicky signifikantný.

Nasledujúce údaje zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv AVANDAMETu.

Rosiglitazón

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť rosiglitazónu po perorálnom podaní 4 mg a 8 mg je približne 99%. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje rosiglitazón približne 1 h po podaní.

V terapeutickom rozsahu sú plazmatické koncentrácie približne úmerné rozsahu terapeutickému dávky.

Podanie rosiglitazónu spolu s jedlom nijako nemení celkovú expozíciu (AUC), hoci v porovnaní s dávkami užívanými nalačno sa pozorovalo malé zníženie $C_{\max}$ (približne o 20-28%) a predĺženie $t_{\max}$ (približne o 1,75 h). Tieto malé zmeny nie sú klinicky významné, a preto nie je potrebná úprava v užívaní rosiglitazónu vo vzťahu k jedlu. Pri zvýšení žalúdočného pH sa absorpcia rosiglitazónu nemení.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov je distribučný objem rosiglitazónu približne 14 l. Väzba na plazmatické bielkoviny je u rosiglitazónu vysoká (približne 99,8%) a nie je ovplyvnená koncentráciou ani vekom. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát) má vysokú väzbu na bielkoviny (> 99,99%).

Metabolizmus

Metabolizmus rosiglitazónu je extenzívny a žiadna jeho pôvodná zložka sa nevylučuje v nezmenenej forme. Hlavnými cestami metabolizmu sú N-demetylácia a hydroxylácia, následne konjugácia so sulfátom a kyselinou glukurónovou. Podiel hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfát) na celkovej antidiabetickej aktivite rosiglitazónu nebol u človeka plne objasnený a nedá sa vylúčiť, či sa metabolit na účinku podieľa. Napriek tomu však nie je potrebné obávať sa o bezpečnosť cieľovej alebo špeciálnej skupiny pacientov, pretože u pacientov s poruchou funkcie pečene je rosiglitazón kontraindikovaný a starší pacienti a pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli zahrnutí do fázy III klinických štúdií v dostatočnom počte.

In vitro štúdie ukazujú, že rosiglitazón sa metabolizuje predovšetkým pomocou CYP2C8, s menšou spoluúčasťou CYP2C9.

Pretože sa nepozorovala žiadna významná inhibícia CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A alebo 4A *in vitro* spôsobená rosiglitazónom, existuje nízka pravdepodobnosť významných interakcií na úrovni metabolizmu liekov odbúravaných týmito enzýmami P450. *In vitro* spôsobuje rosiglitazón miernu inhibíciu CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízku inhibíciu CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (pozri časť 4.5). Interakčné štúdie *in vivo* s warfarínom ukazujú, že rosiglitazón neinteraguje so substrátmi CYP2C9 *in vivo*.

Eliminácia

Celkový plazmatický klírens rosiglitazónu je približne 3 l/h a terminálny eliminačný polčas rosiglitazónu je približne 3-4 h. Po podaní dávky jedenkrát alebo dvakrát denne sa nezaznamenala žiadna neočakávaná kumulácia rosiglitazónu. Hlavná cesta eliminácie je moč, touto cestou sa vylučujú približne dve tretiny podanej dávky, stolicou sa vylučuje približne 25% dávky. Močom ani stolicou sa nevylučuje žiadne nezmenené liečivo. Terminálny polčas rádioaktivity bol okolo 130 h, čo svedčí o tom, že eliminácia metabolitov je veľmi pomalá. Vyššia kumulácia metabolitov v plazme sa očakáva až po opakovaných dávkach, najmä kumulácia hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfátu), u ktorého sa predpokladá až osemnásobná akumulácia.

Špeciálne skupiny pacientov

Pohlavie: V žiadnej z populačných farmakokinetických analýz sa nepozorovali rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu medzi mužmi a ženami.

Starší pacienti: V žiadnej z populačných farmakokinetických analýz nemal vek významnejší vplyv na farmakokinetiku rosiglitazónu.

Deti a mladiství: Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca 96 pediatrických pacientov vo veku 10 až 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 35 až 178 kg poukázala na podobný priemerný CL/F u detí a dospelých. Individuálny CL/F v pediatrickej populácii bol v rovnakom rozmedzí ako individuálne údaje u dospelých. V pediatrickej populácii sa CL/F zdal byť nezávislým od veku, ale zvýšil sa so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou.

Porucha funkcie pečene: U pacientov s cirhózou pečene so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B), boli neviazaný $C_{\max}$ a AUC 2 až 3-krát vyššie ako u normálnych jedincov.

Interindividuálna variabilita bola vysoká, neviazaný AUC vykazoval až sedemnásobný rozdiel medzi jednotlivými pacientmi.

Renálna insuficiencia: U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek liečeného chronickou dialýzou nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu.

Metformín

Absorpcia

Po perorálnom podaní metformínu je $t_{\max}$ dosiahnuté za 2,5 h. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50-60%. Po perorálnom podaní bola neabsorbovaná frakcia v stolici 20-30%.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu závislá od dávky a je neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie počas 24-48 h a sú obvykle menšie než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách nepresiahli maximálne plazmatické hladiny metformínu ($C_{\max}$) 4 µg/ml ani pri maximálnych dávkach.

Podanie s jedlom znižuje rozsah a mierne predlžuje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola pozorovaná o 40% nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25% zníženie v AUC a 35-minútové predĺženie času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie. Klinický význam tohto zníženia nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálne hladiny v krvi sú nižšie ako maximálne hladiny v plazme a objavujú sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny distribučný kompartment. Stredný V_d je v rozsahu medzi 63 – 276 l.

Metabolizmus

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zrejмый konečný eliminačný polčas približne 6,5 h. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovaným AVANDAMETom. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným rosiglitazónom a metformínom.

Rosiglitazón

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiách na zvieratách s možným klinickým významom boli nasledovné: Zvýšenie plazmatického objemu sprevádzaného znížením parametrov červených krviniek a zvýšením hmotnosti srdca. Tiež sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene, plazmatickej hladiny ALT (len u psov) a zmnoženie tukového tkaniva. Podobné účinky boli pozorované u ostatných tiazolidindiónov.

V štúdiách reprodukčnej toxicity bolo podávanie rosiglitazónu potkanom počas strednej a neskoršej fázy gestácie spojené so smrťou plodu a retardáciou vývoja plodu. Rosiglitazón ďalej inhiboval ovariálnu syntézu estradiolu a progesterónu a znižoval plazmatické hladiny týchto hormónov s ovplyvnením estrálnych/menštruačných cyklov a fertility (pozri časť 4.4).

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) rosiglitazón v dávkach dvestonásobne prevyšujúcich farmakologicky účinné dávky zvyšoval počet nádorov v hrubom čreve.

Význam tohto zistenia nie je známy. Rosiglitazón však podporuje diferenciáciu a zvrat mutagénnych zmien v bunkách ľudského karcinómu hrubého čreva *in vitro*. Rosiglitazón sa okrem toho neprejavil ako genotoxický v *in vitro* a *in vivo* genotoxických skúškach a podávaním dvom druhom hlodavcov sa počas celoživotného sledovania nepreukázal žiadny výskyt nádorov hrubého čreva.

Metformín

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Sodná soľ karboxymetyľškrobu
Hypromelóza (E464)
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Povidón (E1201)
Magnéziumstearát.

Film tablety:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Žltý oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre (PVC/PVdC/aluminium). Balenie obsahujúce 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) a 180 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road

Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. október 2003
Dátum posledného predĺženia: 20. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá tableta obsahuje 4 mg rosiglitazónu (vo forme rosiglitazónhydrogén maleinátu) a 1000 mg metformíniumchloridu (čo zodpovedá metformín voľnej báze 780 mg).

Pomocné látky:

Každá tableta obsahuje laktózu (približne 23 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové filmom obalené tablety označené "gsk" na jednej a "4/1000" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

AVANDAMET je určený na liečbu pacientov s diabetes mellitus 2. typu, najmä obéznych pacientov:

- ktorí nie sú schopní dosiahnuť dostatočnú kompenzáciu diabetu pri použití najvyššej tolerovanej dávky perorálnej monoterapie metformínom.
- v trojitej perorálnej terapii so sulfonylmočovinou u pacientov s nedostatočnou kompenzáciou diabetu pri dvojitej perorálnej terapii s najvyššou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylmočoviny (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pre rôzne dávkovacie režimy je AVANDAMET dostupný v príslušných silách.

Zvyčajná počiatočná dávka AVANDAMETu je 4 mg/deň rosiglitazónu plus 2000 mg/deň metformíniumchloridu.

Rosiglitazón sa môže zvýšiť na 8 mg/deň po 8 týždňoch, ak nebola dosiahnutá optimálna kompenzácia diabetu. Maximálna odporúčaná denná dávka AVANDAMETu je 8 mg rosiglitazónu plus 2000 mg metformíniumchloridu.

Celková denná dávka AVANDAMETu sa má podať rozdelená do dvoch dávok.

Titrácia dávky rosiglitazónu (pridanej k optimálnej dávke metformínu) sa môže zväziť skôr, ako pacient prejde na liečbu AVANDAMETom.

V klinicky vhodných prípadoch je možné zväziť priamy prechod z monoterapie metformínom na AVANDAMET.

Užívanie AVANDAMETu s jedlom alebo krátko po jedle môže znížiť gastrointestinálne symptómy súvisiace s metformínom.

Trojitá perorálna terapia (rosiglitazón, metformín a sulfonylmočovina) (pozri časť 4.4)

- Pacienti na metformíne a sulfonylmočovine: keď to bude vhodné, liečba AVANDAMETom sa môže začať 4 mg/deň rosiglitazónu s dávkou metformínu nahrádzajúcou dávkou, ktorá je už užívaná. Zvýšenie zložky rosiglitazónu na 8 mg/deň sa má uskutočniť opatrne po náležitom klinickom hodnotení posudzujúcom pacientovo riziko vzniku nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Pacienti nastavení na trojitú perorálnu terapiu: keď to bude vhodné, AVANDAMET môže nahradiť dávkou rosiglitazónu a metformínu, ktorá je už užívaná.

Keď to bude vhodné, AVANDAMET sa môže použiť ako náhrada súčasne podávaného rosiglitazónu a metformínu v existujúcej dvojitej alebo trojitej perorálnej terapii na zjednodušenie liečby.

Starší ľudia

Vzhľadom na to, že metformín sa vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, starší pacienti užíajúci AVANDAMET musia mať pravidelne sledovanú funkciu obličiek (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

AVANDAMET sa nemá používať u pacientov so zlyhaním obličiek alebo dysfunkciou obličiek napr. hladiny kreatinínu v sére > 135 µmol/l u mužov a > 110 µmol/l u žien a/alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Deti a mladiství

AVANDAMET sa neodporúča používať u detí a mladistvých mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti v tejto vekovej skupine (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

AVANDAMET je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na rosiglitazón, metformíniumchlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- so srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (New York Heart Association (NYHA) štádium I až IV)
- s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, NSTEMI (infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu) a STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu)) (pozri časť 4.4.)
- s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu ako sú:
 - srdcové zlyhanie alebo zlyhanie dýchania
 - nedávny infarkt myokardu
 - šok
- s poruchou funkcie pečene
- s akútnou intoxikáciou alkoholom, alkoholizmom (pozri časť 4.4)
- s diabetickou ketoacidózou alebo diabetickou prekómou
- so zlyhaním obličiek alebo s dysfunkciou obličiek napr. hladiny kreatinínu v sére > 135 µmol/l u mužov a > 110 µmol/l u žien a/alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min (pozri časť 4.4)
- s akútnymi stavmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek ako sú:
 - dehydratácia
 - ťažká infekcia
 - šok
 - intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok (pozri časť 4.4)
 - laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je veľmi zriedkavá, ale vážna metabolická komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť pri akumulácii metformínu. Hlásené prípady laktátovej acidózy u pacientov užívajúcich metformín sa vyskytli hlavne u diabetických pacientov so signifikantným zlyhaním obličiek. Výskyt laktátovej acidózy môže a má sa znížiť tým, že sa zohľadnia ďalšie pridružené rizikové faktory, ako sú nedostatočná kompenzácia diabetu, ketóza, dlhodobé hladovanie, nadmerné požitie alkoholu, hepatálna insuficiencia a akýkoľvek stav spojený s hypoxiou.

Diagnóza:

Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickou dýchavičnosťou, bolesťou brucha a hypotermiou, po ktorej nasleduje kóma. Diagnostickými laboratórnymi známami sú znížené pH krvi, plazmatické hladiny laktátu nad 5 mmol/l a zvýšenie anión gap a pomeru laktát/pyruvát. Ak vznikne podozrenie na metabolickú acidózu, musí byť užívanie tohoto lieku prerušené a pacient má byť ihneď hospitalizovaný (pozri časť 4.9).

Funkcia obličiek

Keďže metformín je vylučovaný obličkami, je potrebné pravidelné stanovenie sérových koncentrácií kreatinínu:

- najmenej jedenkrát ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek
- najmenej dvakrát až štyrikrát za rok u pacientov s hladinami kreatinínu v sére na hornej hranici normy a u starších pacientov.

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. Zvláštna opatrnosť sa má venovať prípadom, kedy môže dôjsť k poruche funkcie obličiek, napríklad na začiatku liečby antihypertenzívami alebo diuretikami alebo na začiatku liečby nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID).

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Tiazolidindióny môžu spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže následne viesť k manifestácii znakov alebo príznakov kongestívneho srdcového zlyhania, alebo k ich urýchleniu. Rosiglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín závislú od dávky. Možný podiel retencie tekutín na zvýšení telesnej hmotnosti sa má posudzovať individuálne, pretože rýchle a neprimerané zvýšenie telesnej hmotnosti bolo zaznamenané veľmi zriedkavo ako znak retencie tekutín. Všetci pacienti, najmä pacienti súbežne liečení inzulínom, ale aj sulfonfylmočovinou, pacienti vystavení riziku srdcového zlyhania a pacienti so zníženou srdcovou rezervou, sa majú sledovať s ohľadom na možné znaky a symptómy nežiaducich reakcií spojených s retenciou tekutín, vrátane zvýšenia telesnej hmotnosti a srdcového zlyhania. Liečba AVANDAMETom sa musí prerušiť pri akejkolvek progresii srdcového zlyhania.

Použitie AVANDAMETu v kombinácii so sulfonfylmočovinou alebo inzulínom sa môže spájať so zvýšeným rizikom retencie tekutín a srdcového zlyhania (pozri časť 4.8). Rozhodnutie o začatí liečby AVANDAMETom v kombinácii so sulfonfylmočovinou má zahŕňať zváženie alternatívnych terapií. Odporúča sa zvýšené sledovanie pacienta, ak sa AVANDAMET používa v kombinácii, hlavne s inzulínom ale aj so sulfonfylmočovinou.

Srdcové zlyhanie bolo tiež častejšie zaznamenané u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania; edém a srdcové zlyhanie boli tiež častejšie zaznamenané u starších pacientov a u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým zlyhaním obličiek. Opatrnosť je potrebná u pacientov starších ako 75 rokov kvôli obmedzeným skúsenostiam v tejto skupine pacientov. Pretože NSAID, inzulín i rosiglitazón sú všetky spojené s retenciou tekutín, ich súčasné podávanie môže zvýšiť riziko edému.

Kombinácia s inzulínom

V klinických skúškach sa pozorovala zvýšená incidencia srdcového zlyhania pri používaní rosiglitazónu v kombinácii s inzulínom. Inzulín aj rosiglitazón sú spojené s retenciou tekutín, ich súbežné podávanie môže zvýšiť riziko edému a mohlo by zvýšiť riziko ischemickej choroby srdca.

Inzulín sa má pridať k zavedenej liečbe rosiglitazónom iba vo výnimočných prípadoch a pod prísny dozorom.

Ischémia myokardu

Retrospektívna analýza súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií ukázala, že liečba rosiglitazónom môže byť spojená so zvýšeným rizikom ischémie myokardu. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie však nie je možné vyvodiť jednoznačný záver (pozri časť 4.8). U pacientov s ischemickou chorobou srdca a/alebo ochorením periférnych artérií sú k dispozícii obmedzené údaje z klinických skúšok. S ohľadom na bezpečnosť sa preto neodporúča použiť rosiglitazón u týchto pacientov, najmä u tých s príznakmi ischémie myokardu.

Akútny koronárny syndróm (AKS)

Pacienti s AKS neboli sledovaní v kontrolovaných klinických skúškach s rosiglitazónom. Vzhľadom k tomu, že u týchto pacientov môže dôjsť k srdcovému zlyhaniu, liečba rosiglitazónom sa nemá začať u pacientov s akútnou koronárnou príhodou a počas akútnej fázy sa má prerušiť (pozri časť 4.3).

Sledovanie pečenejších funkcií

V postmarketingových skúsenostiach s rosiglitazónom sa vyskytli len ojedinelé správy o poruche hepatocelulárnej funkcie (pozri časť 4.8). Existujú obmedzené skúsenosti s rosiglitazónom u pacientov so zvýšenými hladinami pečenejších enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy). Pečenejšie enzýmy sa preto majú vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby AVANDAMETom a ďalej v pravidelných intervaloch na základe klinického úsudku. Liečba AVANDAMETom sa nesmie zahájiť u pacientov so zvýšenými bazálnymi hladinami pečenejších enzýmov ($ALT > 2,5 \times$ horná hranica normy), alebo u pacientov s akýmkoľvek iným nálezom, ktorý svedčí o pečenejšom ochorení. Ak sú počas liečby AVANDAMETom hladiny ALT vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, hladiny pečenejších enzýmov sa musia čo najskôr opätovne vyhodnotiť. Ak sú hladiny ALT stále vyššie ako trojnásobok hornej hranice normy, liečba sa musí prerušiť. Pečenejšie enzýmy sa majú skontrolovať u každého pacienta, u ktorého sa vyskytnú príznaky, ktoré by mohli svedčiť o hepatálnej dysfunkcii, ako sú nauzea, dávnenie, bolesť brucha, únava, anorexia a/alebo tmavý moč, ak pre to neexistuje iné známe vysvetlenie. Rozhodnutie o tom, či má pacient pokračovať v terapii AVANDAMETom sa má zakladať na klinickom úsudku berúcim do úvahy výsledky laboratórnych vyšetrení. V prípade výskytu žltacky sa musí liečba prerušiť.

Ochorenia oka

Pri používaní tiazolidíniónov, vrátane rosiglitazónu, boli hlásené postmarketingové správy o novo vzniknutom alebo zhoršujúcom sa diabetickom makulárnom edéme so zníženou zrakovou ostrôťou. Mnohí z týchto pacientov hlásili sprievodný periférny edém. Nie je známe, či existuje alebo neexistuje priama súvislosť medzi rosiglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári si majú dávať pozor na možnosť makulárneho edému, ak pacienti hlásia poruchy v zrakovnej ostrôsti a majú ich poslať na príslušné oftalmologické vyšetrenie.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických skúškach s rosiglitazónom sa preukázalo zvýšenie hmotnosti súvisiace s dávkou, ktoré bolo väčšie, keď sa používal v kombinácii s inzulínom. Hmotnosť sa preto má starostlivo sledovať, vzhľadom k tomu, že jej zvýšenie môže byť spôsobené retenciou tekutín, ktorá môže byť spojená so srdcovým zlyhaním.

Anémia

Liečba rosiglitazónom je spojená so znížením hladín hemoglobínu súvisiacim s dávkou. U pacientov, ktorých hodnoty hemoglobínu boli už pred začiatkom terapie nízke, je počas liečby AVANDAMETom zvýšené riziko vzniku anémie.

Hypoglykémia

Pacienti užívajúci AVANDAMET v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo inzulínom, môžu byť v súvislosti s dávkou vystavení riziku hypoglykémie. Môže byť potrebné zvýšené sledovanie pacienta a zníženie dávky súbežne užívaného liečiva.

Chirurgický zákrok

Vzhľadom na to, že AVANDAMET obsahuje metformíniumchlorid, liečba sa musí prerušiť 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom v celkovej anestézii a zvyčajne sa nemá začať skôr, ako 48 hodín po tomto výkone.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok počas rádiologického vyšetrenia môže viesť k zlyhaniu obličiek. Vzhľadom na liečivo metformín sa liečba AVANDAMETom musí prerušiť pred alebo počas tohoto vyšetrenia a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako do 48 hodín po vyšetrení, a to len v prípade, že bola následne vyhodnotená funkcia obličiek a boli zistené normálne hodnoty (pozri časť 4.5).

Poruchy kostí

Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón (pozri časť 4.8). Väčšina týchto zlomenín postihla horné končatiny a distálne časti dolných končatín. U žien sa táto zvýšená incidencia zaznamenala po prvom roku liečby a pretrvávala počas dlhodobej liečby. Riziko vzniku zlomeniny sa má brať do úvahy pri starostlivosti o pacientov, obzvlášť žien, liečených rosiglitazónom.

Ďalšie opatrenia

Počas klinických skúšok dostávali rosiglitazón premenopauzálné ženy. Napriek tomu, že v predklinických skúškach (pozri časť 5.3) sa pozorovala hormonálna dysbalancia, žiadny nepriaznivý vplyv na menštruáciu sa nezistil. U žien, ktoré majú vplyvom inzulínovej rezistencie anovulačné cykly, môže liečba rosiglitazónom viesť k vyvolaniu ovulácie v dôsledku zlepšenej citlivosti na inzulín. Pacientky musia byť oboznámené o riziku otehotnenia (pozri časť 4.6).

AVANDAMET sa má používať opatrne počas súčasného podávania inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozilu) alebo induktorov CYP2C8 (napr. rifampicínu) kvôli účinku na farmakokinetiku rosiglitazónu (pozri časť 4.5). AVANDAMET sa okrem toho má používať opatrne počas súčasného podávania kationových liekov, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), kvôli účinku na farmakokinetiku metformínu (pozri časť 4.5). Kompenzácia diabetu sa musí pozorne sledovať. Má sa zväžiť úprava dávky AVANDAMETu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu.

Všetci pacienti majú naďalej dodržiavať diétu s pravidelne rozvrhnutým príjmom karbohydrátov počas dňa. Obézni pacienti majú pokračovať v redukčnej diéte.

Pravidelne sa majú vykonávať zvyčajné laboratórne vyšetrenia zamerané na kompenzáciu diabetu.

Tablety AVANDAMET obsahujú laktózu a preto sa nesmú podávať pacientom, ktorí majú zriedkavé dedičné problémy s galaktózovou intoleranciou, nedostatočnosťou Lapp laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s AVANDAMETom, súčasné použitie liečiv však u pacientov v klinických štúdiách a v rozšírenom klinickom používaní nemalo za následok žiadne neočakávané interakcie. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (rosiglitazón a metformín).

Existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy u akútnej intoxikácie alkoholom (najmä v prípade hladovania, podvýživy alebo hepatálnej insuficiencie) v dôsledku liečiva metformín v AVANDAMETe (pozri časť 4.4). Vyhnite sa konzumácii alkoholu a liekom s obsahom alkoholu.

Medzi kationovými liekmi, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín) a metformínom môže dochádzať k interakcii spôsobenej kompetíciou o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Štúdia vykonaná u siedmich zdravých dobrovoľníkov ukázala, že cimetidín

podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systémovú expozíciu (AUC) metformínu o 50% a C_{max} o 81%. Z tohto dôvodu sa má zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu, úprava dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny v liečbe diabetu, keď sa súčasne podávajú kationové lieky, ktoré sú vylučované renálnou tubulárnou sekréciou (pozri časť 4.4).

Štúdie *in vitro* ukázali, že rosiglitazón sa metabolizuje prevažne pomocou CYP2C8 a len minoritnou metabolickou cestou pomocou CYP2C9.

Súčasné podávanie rosiglitazónu s gemfibrozilom (inhibítorom CYP2C8) viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Vzhľadom k tomu, že existuje potenciál pre zvýšenie rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, môže byť potrebné zníženie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Súčasné podávanie rosiglitazónu s rifampicínom (induktorom CYP2C8) viedlo k 66% zníženiu plazmatických koncentrácií rosiglitazónu. Nie je možné vylúčiť, že aj ďalšie induktory (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) môžu ovplyvniť expozíciu rosiglitazónu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky rosiglitazónu. Má sa zvážiť pozorné sledovanie kompenzácie diabetu (pozri časť 4.4).

Klinicky významné interakcie so substrátmi alebo inhibítormi CYP2C9 nie sú predpokladané.

Súčasné podanie rosiglitazónu s perorálnymi antidiabetikami glibenklamidom a akarbózou nevedlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Pri súčasnom užívaní rosiglitazónu s digoxínom, so substrátom CYP2C9 warfarínom, substrátmi CYP3A4 nifedipínom, etinylestradiolom alebo noretindronom sa nespozorovali žiadne klinicky významné interakcie.

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže viesť k zlyhaniu obličiek, ktorého dôsledkom je kumulácia metformínu a riziko laktátovej acidózy. Podávanie metformínu sa musí prerušiť pred alebo počas tohoto vyšetrenia a nemá sa začať užívať skôr ako do 48 hodín po vyšetrení, a to len v prípade, že bola následne vyhodnotená funkcia obličiek a boli zistené normálne hodnoty.

Kombinácie, ktorých použitie si vyžaduje opatrnosť

Glukokortikoidy (systémové a miestne použitie), beta-2-agonisti a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú účinnosť. Pacient musí byť o tomto informovaný a jeho hladiny cukru v krvi musia byť častejšie kontrolované, a to hlavne na začiatku liečby. V prípade potreby sa má dávkovanie antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

Je možné, že ACE inhibítory znížia hladiny cukru v krvi. V prípade potreby sa má dávkovanie antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické alebo klinické údaje o gravidných alebo dojčiacich ženách vystavených účinku AVANDAMETu.

Bolo hlásené, že rosiglitazón prechádza ľudskou placentou a je detegovateľný v tkanivách plodu. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rosiglitazónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

AVANDAMET sa preto nesmie používať počas gravidity. Ak si pacientka želá otehotnieť, alebo ak k otehotneniu dôjde, liečba AVANDAMETom sa musí prerušiť, pokiaľ očakávaný prínos pre matku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Rosiglitazón aj metformín sa zistili v mlieku pokusných zvierat. Nie je známe, či dojčenie vedie k expozícii dieťaťa lieku. AVANDAMET sa preto nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AVANDAMET nemá žiadny, alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené pre každú z komponentových súčastí AVANDAMETu. Nežiaduca reakcia je uvedená len pre fixnú kombinovanú dávku, ak nebola pozorovaná u jednej z komponentových súčastí AVANDAMETu alebo ak sa vyskytla s vyššou frekvenciou ako je frekvencia uvedená pre komponentovú súčasť.

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou, kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta. Kategórie frekvencie nežiaducich reakcií priradené na základe skúseností z klinických štúdií nemusia zobrazovať frekvenciu nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa počas bežnej klinickej praxe. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$, zahŕňajúci jednotlivé hlásenia).

AVANDAMET

Údaje z dvojito zaslepených štúdií potvrdzujú, že bezpečnostný profil súčasne podávaného rosiglitazónu a metformínu je podobný kombinovanému profilu nežiaducich reakcií pre oba lieky. Údaje o AVANDAMETE sa taktiež zhodujú s týmto kombinovaným profilom nežiaducich reakcií.

Údaje z klinickej štúdie (pridanie inzulínu k zavádzenej liečbe AVANDAMETom)

V jednej štúdii (n=322), v ktorej sa inzulín pridal pacientom užívajúcim AVANDAMET sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce účinky okrem tých, ktoré sú už definované, buď pre AVANDAMET alebo pre kombinované terapie s rosiglitazónom.

Riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s tekutinami a riziko hypoglykémie je však zvýšené, keď sa AVANDAMET používa v kombinácii s inzulínom.

Rosiglitazón

Údaje z klinických štúdií

Nežiaduce reakcie pre každý liečebný režim sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou kategória frekvencie zobrazuje vyššiu dávku rosiglitazónu. Kategórie frekvencie nezohľadňujú ďalšie faktory zahŕňajúce rôznu dĺžku štúdie, už existujúce ochorenia a bazálne charakteristiky pacienta.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie identifikované v prehľade klinických štúdií zahŕňajúcich viac ako 5 000 pacientov liečených rosiglitazónom. V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke podľa znižujúcej sa frekvencie pre liečebný režim monoterapie rosiglitazónom. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie podľa liečebného režimu		
	Monoterapia rosiglitazónom	Rosiglitazón s metformínom	Rosiglitazón s metformínom a sulfonfylmočovinou
Poruchy krvi a lymfatického systému			
anémia	Časté	Časté	Časté
granulocytopénia			Časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
hypercholesterolémia ¹	Časté	Časté	Časté
hypertriglyceridémia	Časté		
hyperlipidémia	Časté	Časté	Časté
zvýšenie telesnej hmotnosti	Časté	Časté	Časté
zvýšená chuť do jedla	Časté		
hypoglykémia		Časté	Veľmi časté
Poruchy nervového systému			
závrat*		Časté	
bolesť hlavy*			Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
srdcové zlyhanie ²		Časté	Časté
srdcová ischémia ^{3*}	Časté	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
zápcha	Časté	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
zlomeniny kostí ⁴	Časté	Časté	
myalgia*			Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
edém	Časté	Časté	Veľmi časté

*Kategória frekvencie pre požadovú incidenciu týchto nežiaducich účinkov, ako je prevzatá z údajov zo skupiny s placebom z klinických štúdií, je „častá“.

¹ Hypercholesterolémia bola hlásená až u 5,3% pacientov liečených rosiglitazónom (monoterapiou, dvojito alebo trojito perorálnou terapiou). Zvýšené hodnoty celkového cholesterolu boli spojené so zvýšením hodnôt LDLc a HDLc, zatiaľ čo pomer celkový cholesterol: HDLc sa v dlhodobých štúdiách nemenil, alebo sa zlepšoval. Zvýšenie cholesterolu bolo väčšinou mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovalo prerušenie liečby.

² Zvýšená incidencia srdcového zlyhania sa pozorovala, keď sa rosiglitazón pridal k liečebným režimom so sulfonfylmočovinou (buď vo forme dvojitej, alebo trojitej terapie) a zdala sa byť vyššia u 8 mg rosiglitazónu oproti 4 mg rosiglitazónu (celková denná dávka). V hlavnej dvojito zaslepenej štúdií bola incidencia srdcového zlyhania v trojitej perorálnej terapii 1,4%, oproti 0,4% v dvojitej terapii s metformínom a sulfonfylmočovinou. Incidencia srdcového zlyhania pri kombinácii s inzulínom (rosiglitazón sa pridal k zavedenej liečbe inzulínom) bola 2,4%, oproti samotnému inzulínu, 1,1%.

V placebom kontrolovanej jednoročnej štúdií u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním NYHA štádia I-II sa zhoršenie alebo možné zhoršenie srdcového zlyhania vyskytlo u 6,4% pacientov liečených rosiglitazónom, oproti 3,5% pacientov na placebe.

³ V retrospektívnej analýze súhrnných údajov zo 42 krátkodobých klinických štúdií bola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou vyššia u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,00% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placeba, 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% interval spoľahlivosti (IS) 1,004 - 1,69)]. Toto riziko sa zvýšilo po pridaní rosiglitazónu k zavedenej liečbe inzulínom a u pacientov liečených nitrátmi pre potvrdenú ischemickú chorobu srdca. V aktualizácii tejto retrospektívnej analýzy, ktorá zahrnula 10 ďalších štúdií spĺňajúcich kritériá pre zaradenie, ale ktoré neboli k dispozícii v čase pôvodnej analýzy, nebola celková incidencia nežiaducich účinkov typicky spojených so srdcovou ischémiou štatisticky odlišná u režimov obsahujúcich rosiglitazón, 2,21% oproti komparátorom pozostávajúcim z kombinácie aktívnej látky a placeba, 2,08% [HR 1,098 (95% IS 0,809 - 1,354)]. V prospektívnej štúdií účinkov na kardiovaskulárny systém (priemerne 5,5-ročné sledovanie) bol počet príhod tvoriacich primárny cieľ - úmrtie alebo hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin - medzi rosiglitazónom a aktívnymi komparátormi podobný [HR 0,99 (95% IS 0,85 - 1,16)]. Dve ďalšie dlhodobé prospektívne randomizované kontrolované klinické skúšky (9 620 pacientov, trvanie každej štúdie > 3 roky), porovnávajúce rosiglitazón s niektorými ďalšími schválenými perorálnymi antidiabetikami alebo placebom, nepotvrdili alebo vylúčili možné riziko srdcovej ischémie. Z celkových dostupných údajov o riziku srdcovej ischémie nie je možné vyvodit' jednoznačný záver.

⁴ Dlhodobé štúdie preukázali zvýšenú incidenciu zlomenín kostí u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali rosiglitazón. V štúdií na monoterapii bola incidencia u pacientok na rosiglitazón 9,3% (2,7 pacientov na 100 pacient-rokov) oproti 5,1% (1,5 pacientov na 100 pacient-rokov) metformínu alebo 3,5% (1,3 pacientov na 100 pacient-rokov) glibenklamidu. V ďalšej dlhodobej štúdií sa zaznamenala zvýšená incidencia zlomenín kostí u jedincov v kombinovanej skupine liečenej rosiglitazónom v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou aktívnou látkou [8,3% oproti 5,3%, pomer rizík 1,57 (95% IS 1,26 - 1,97)]. Riziko zlomenín sa zdalo byť vyššie u žien v porovnaní s kontrolnými jedincami [11,5% oproti 6,3%, pomer rizík 1,82 (95% IS 1,37 - 2,41)], ako u mužov v porovnaní s kontrolnými jedincami [5,3% oproti 4,3%, pomer rizík 1,23 (95% IS 0,85 - 1,77)]. Sú potrebné ďalšie údaje, aby bolo možné určiť, či existuje zvýšené riziko zlomenín u mužov po dlhšom období sledovania. Väčšina zlomenín postihovala horné končatiny a distálne časti dolných končatín (pozri časť 4.4).

V dvojito zaslepených klinických štúdiách s rosiglitazónom bola incidencia vzostupu hladiny ALT na viac ako trojnásobok hornej hranice normy rovnaká ako u placeba (0,2%) a nižšia ako u aktívnych komparátorov (0,5% metformín/sulfonylmočovina). Výskyt všetkých nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a biliárnych systémov bol <1,5% v ktorejkoľvek liečebnej skupine a podobný placebu.

Postmarketingové údaje

Okrem nežiaducich reakcií identifikovaných z údajov z klinických štúdií boli nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 2 identifikované pri používaní rosiglitazónu po jeho schválení.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných z postmarketingových údajov s rosiglitazónom

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	
rýchle a nadmerné zvýšenie telesnej hmotnosti	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva)	
anafylaktická reakcia	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	
makulárny edém	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
kongestívne srdcové zlyhanie/plúcny edém	Zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest	
hepatálna dysfunkcia, potvrdená hlavne zvýšenými pečeňovými enzýmami ⁵	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva (pozri Poruchy imunitného systému)	
Angioedém	Veľmi zriedkavé
kožné reakcie (napr. urtikária, pruritus, vyrážka)	Veľmi zriedkavé

⁵ Boli hlásené zriedkavé prípady zvýšených pečeňových enzýmov a porucha hepatocelulárnej funkcie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa skončili fatálne.

Metformín

Údaje z klinických štúdií a postmarketingové údaje

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sa zakladajú na informáciách dostupných zo Súhrnu charakteristických vlastností lieku dostupného v EÚ.

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich reakcií na metformín identifikovaných z údajov z klinických štúdií a postmarketingových údajov

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
gastrointestinálne symptómy ⁶	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
laktátová acidóza	Veľmi zriedkavé
nedostatok vitamínu B12 ⁷	Veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	
kovová chuť v ústach	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
poruchy funkcie pečene	Veľmi zriedkavé
Hepatitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
urtikária	Veľmi zriedkavé
Erytém	Veľmi zriedkavé
Pruritis	Veľmi zriedkavé

⁶ Gastrointestinálne symptómy ako nauzea, dávenie, hnačka, bolesť brucha a nechutenstvo sa častejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne ustúpia.

⁷ Dlhodobá liečba metformínom bola spojená so znížením absorpcie vitamínu B12, ktoré môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastickej anémii).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania AVANDAMETom.

O predávkovaní rosiglitazónom u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. V klinických štúdiách na dobrovoľníkoch sa rosiglitazón podával v jednorazových perorálnych dávkach do 20 mg a bol dobre tolerovaný.

Silné predávkovanie metformínom (alebo výskyt súčasných rizikových faktorov pre laktátovú acidózu) môžu viesť k laktátovej acidóze, ktorá je medicínsky naliehavou udalosťou a pacient musí byť hospitalizovaný.

V prípade predávkovania sa odporúča zahájenie patričnej podpornej liečby len vtedy, ak si to klinický stav pacienta vyžaduje. Najúčinnjším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza, rosiglitazón sa však silne viaže na plazmatické bielkoviny a nedá sa preto odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi.
ATC kód: A10BD03

AVANDAMET kombinuje dve antidiabetiká so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie kompenzácie diabetu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.: rosiglitazóniummaleinát, člen tiazolidíndiónovej skupiny a metformíniumchlorid, člen skupiny biguanidov. Tiazolidíndióny účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie a biguanidy účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia endogénnej tvorby glukózy v pečeni.

Rosiglitazón

Rosiglitazón je selektívny agonista nukleových receptorov PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) a patrí do tiazolidíndiónovej skupiny antidiabetických látok. Znižuje glykémiu znížením inzulínovej rezistencie v tukovom tkanive, kostrovom svalstve a pečeni.

Antihyperglykemická aktivita rosiglitazónu bola preukázaná na mnohých zvieracích modeloch diabetu 2. typu. Rosiglitazón navyše pôsobí protektívne na funkciu β -buniek, čo je dokázané zväčšením hmoty pankreatických ostrovčekov a obsahu inzulínu a zabraňuje rozvoju zjavnej hyperglykémie na zvieracích modeloch diabetes mellitus 2. typu. Rosiglitazón nestimuloval pankreatickú sekreciu inzulínu ani nevyvolával hypoglykémiu u potkanov a myší. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát), ktorý má vysokú afinitu na rozpustný ľudský PPAR γ , vykazuje relatívne vysoký potenciál pri vyšetrení glukózovej tolerancie u obeznych myší. Klinický význam tohoto zistenia nebol plne objasnený.

V klinických štúdiách bol pozorovaný vplyv rosiglitazónu na znižovanie glykémie, ktorý nastupuje postupne s maximálnou redukciou hodnôt plazmatickej glukózy nalačno (FPG) približne 8 týždňov po začiatku terapie. Zlepšená kompenzácia diabetu je spojená so znížením glukózy nalačno i po jedle.

Užívanie rosiglitazónu bolo spojené so zvýšením telesnej hmotnosti. V štúdiách mechanizmu sa ukázalo, že zvýšenie telesnej hmotnosti je spôsobené hlavne v dôsledku zvýšeného podkožného tuku so zníženým viscerálnym a intrahepatálnym tukom.

V zhode s mechanizmom účinku, rosiglitazón v kombinácii s metformínom znížil inzulínovú rezistenciu a zlepšil funkciu β -buniek pankreasu. Zlepšená kompenzácia diabetu bola spojená tiež s významným znížením hladiny voľných mastných kyselín. V dôsledku rôznych, ale vzájomne sa dopĺňajúcich mechanizmov účinku, má kombinovaná liečba rosiglitazónu s metformínom aditívny účinok na kompenzáciu diabetu 2. typu.

V štúdiách, ktoré trvali maximálne 3 roky, zaistovalo podanie rosiglitazónu jeden alebo dvakrát denne v dvojitej perorálnej terapii s metformínom dlhodobu pretrvávajúce zlepšenie kompenzácie diabetu (FPG a HbA1c). Výraznejšie zníženie glykémie sa pozorovalo u obeznych pacientov. Dlhodobý prínos zlepšenia kompenzácie diabetu dosiahnutý liečbou rosiglitazónom sa nedá doložiť, pretože štúdia účinku s rosiglitazónom nie je ukončená.

Aktívnou látkou kontrolovaná klinická štúdia (rosiglitazón do 8 mg denne alebo metformín do 2000 mg denne) trvajúca 24 týždňov bola vykonaná u 197 detí (vo veku 10-17 rokov) s diabetom 2. typu. Zlepšenie v HbA1c od bazálnych hodnôt dosiahlo štatistickú významnosť len v skupine s metformínom. U rosiglitazónu sa nepreukázalo, že nie je menej účinný ako metformín. Po liečbe rosiglitazónom neboli u detí oproti dospelým pacientom s diabetom 2. typu zaregistrované žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti. U pediatrických pacientov nie sú dostupné žiadne údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) bola multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia s liečbou v dĺžke 4 - 6 rokov (priemerná dĺžka 4 roky), v ktorej sa rosiglitazón v dávkach 4 až 8 mg/deň porovnal s metformínom (500 mg až 2 000 mg/deň) a glibenklamidom (2,5 až 15 mg/deň) u 4 351 predtým neliečených jedincov s nedávno diagnostikovaným (≤ 3 roky) diabetom 2. typu. Liečba rosiglitazónom významne znížila riziko zlyhania monoterapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % oproti glibenklamidu (HR 0,37, Interval spoľahlivosti (IS) 0,30-0,45) a o 32 % oproti metformínu (HR 0,68, IS 0,55-0,85) počas trvania štúdie (až 72 mesiacov liečby). To predstavuje kumulatívny výskyt zlyhania liečby zodpovedajúci 10,3 % u pacientov liečených rosiglitazónom, 14,8 % u pacientov liečených metformínom a 23,3 % u pacientov liečených

glibenklamidom. Liečbu predčasne ukončilo z dôvodov iných ako je zlyhanie monoterapie celkovo 43 % jedincov v skupine s rosiglitazónom, 47 % jedincov v skupine s glibenklamidom a 42 % jedincov v skupine s metformínom. Vplyv týchto zistení na progresiu ochorenia alebo na mikrovaskulárne alebo makrovaskulárne komplikácie sa nestanovil (pozri časť 4.8). V tejto štúdii sa pozorované nežiaduce udalosti zhodovali so známym profilom nežiaducich udalostí každého z týchto liečiv, vrátane pretrvávajúceho prírastku telesnej hmotnosti pri rosiglitazón. Ďalším zistením bol zvýšený výskyt zlomenín kostí pozorovaný u žien užívajúcich rosiglitazón (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdia RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) bola rozsiahla (4 447 jedincov), otvorená, prospektívna, kontrolovaná štúdia (priemerne 5,5-ročné sledovanie), v ktorej pacienti s diabetom 2. typu nedostatočne kompenzovaní metformínom alebo sulfonfylmočovinou boli randomizovaní na prídavnú liečbu rosiglitazónom, alebo metformínom, alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné trvanie diabetu u týchto pacientov bolo približne 7 rokov. Posudzovaným primárnym cieľom bola hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin (ktorá zahŕňala hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie), alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin. Priemerné dávky na konci randomizovanej liečby sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Randomizovaná liečba†	Priemerná (SD) dávka na konci randomizovanej liečby
Rosiglitazón (buď SU, alebo metformín)	6,7 (1,9) mg
Sulfonfylmočovina (základná liečba metformínom)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformín (základná liečba sulfonfylmočovinou)	1 995,5 (682,6) mg

*Podobné účinné dávky (t.j. približne polovica maximálnej dávky) iných derivátov sulfonfylmočoviny (glibenklamid a glikazid).

† Pacienti, ktorí užívali stanovenú liečbu ako randomizovanú v kombinácii so správnou základnou liečbou a s hodnotiteľnými údajmi.

Z hľadiska primárneho cieľa sa nepozoroval žiaden rozdiel v počte príhod pri rosiglitazón (321/2 220) oproti aktívnej kontrole (323/2 227) (HR 0,99, IS 0,85 - 1,16), pri splnení vopred určeného kritéria non-inferiority 1,20 (non-inferiorita $p = 0,02$). Hodnoty HR a IS pri kľúčových sekundárnych cieľoch boli nasledujúce: úmrtie z akejkoľvek príčiny (HR 0,86, IS 0,68 - 1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events / závažné srdcové nežiaduce udalosti - úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, akútny infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) (HR 0,93, IS 0,74 - 1,15), úmrtie z kardiovaskulárnych príčin (HR 0,84, IS 0,59 - 1,18), akútny infarkt myokardu (HR 1,14, IS 0,80 - 1,63) a cievna mozgová príhoda (HR 0,72, IS 0,49 - 1,06). V 18-mesačnej podštúdii nebola prídavná liečba rosiglitazónom podávaným v dvojkombinácii menej účinná ako kombinácia sulfonfylmočoviny a metformínu, pokiaľ ide o znižovanie hodnoty HbA1c. V konečnej analýze vykonanej po 5 rokoch sa počas liečby randomizovanou dvojkombináciou ($p < 0,0001$ pre rozdiel medzi liečbami) zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,14 % oproti východiskovej hodnote u pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k metformínu oproti zvýšeniu o 0,17 % u pacientov užívajúcich sulfonfylmočovinu pridanú k metformínu. U pacientov užívajúcich rosiglitazón pridaný k sulfonfylmočovine sa zaznamenalo upravené, priemerné zníženie hodnoty HbA1c o 0,24 % oproti zníženiu hodnoty HbA1c o 0,10 % u pacientov užívajúcich metformín pridaný k sulfonfylmočovine ($p = 0,0083$ pre rozdiel medzi liečbami). Pri liečbe obsahujúcej rosiglitazón bolo v porovnaní s aktívnou kontrolou zistené významné zvýšenie výskytu srdcového zlyhania (fatálneho a nefatálneho) (HR 2,10, IS 1,35 - 3,27) a zlomenín kostí (pomer rizík 1,57, IS 1,26 - 1,97) (pozri časti 4.4 a 4.8). Celkovo 564 pacientov predčasne ukončilo účasť v sledovaní účinkov na kardiovaskulárny systém, z nich bolo 12,3 % pacientov liečených rosiglitazónom a 13 % pacientov bolo liečených kontrolou; čo predstavuje 7,2 % pacientorokov stratených v sledovaní kardiovaskulárnych príhod a 2,0 % pacientorokov stratených v sledovaní úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižujúce ako bazálnu, tak aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

- znížením tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- miernym zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania glukózy a jej využitia,
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu glykogénu v bunkách pôsobením na glykogénsyntázu.

Metformín zvyšuje transportnú kapacitu určitých typov membránových transportných mechanizmov pre glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí, nezávisle od ovplyvnenia glykémie, pôsobí metformín priaznivo na metabolizmus lipidov. To bolo dokázané pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladinu celkového cholesterolu, hladinu LDLc a hladiny triglyceridov.

Prospektívna randomizovaná (UKPDS) štúdia potvrdila dlhodobý prínos intenzívnej kontroly cukru v krvi u diabetu 2. typu. Analýza výsledkov obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika komplikácií súvisiacich s diabetom u skupiny s metformínom (29,8 udalostí/1000 pacientov a rok) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 udalostí/1000 pacientov a rok), $p=0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou sulfonfylmočovinou a s monoterapiou inzulínom (40,1 udalostí/1000 pacientov a rok), $p=0,0034$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiaceho s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1000 pacientov a rok, samotná diéta 12,7 udalostí/1000 pacientov a rok, $p=0,017$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1000 pacientov a rok oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou sulfonfylmočovinou a s monoterapiou inzulínom 18,9 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,021$)
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1000 pacientov a rok, samotná diéta 18 udalostí/1000 pacientov a rok ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

AVANDAMET

Absorpcia

Nebol pozorovaný žiadny štatisticky signifikantný rozdiel medzi absorpčnými vlastnosťami rosiglitazónu a metformínu z tablety AVANDAMET a vlastnosťami samostatne podaných tablet rosiglitazóniummaleinátu a metformíniumchloridu.

Jedlo nemalo žiadny účinok na hodnoty AUC rosiglitazónu alebo metformínu, keď sa AVANDAMET podával zdravým dobrovoľníkom. Po užití s jedlom bolo pozorované zníženie C_{max} (o 22% u rosiglitazónu a o 15% u metformínu) a predĺženie t_{max} (približne o 1,5 h u rosiglitazónu a 0,5 h u metformínu). Tento účinok jedla sa nepovažuje za klinicky signifikantný.

Nasledujúce údaje zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv AVANDAMETu.

Rosiglitazón

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť rosiglitazónu po perorálnom podaní 4 mg a 8 mg je približne 99%. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje rosiglitazón približne 1 h po podaní.

V terapeutickom rozsahu sú plazmatické koncentrácie približne úmerné rozsahu terapeutickému dávky.

Podanie rosiglitazónu spolu s jedlom nijako nemení celkovú expozíciu (AUC), hoci v porovnaní s dávkami užívanými nalačno sa pozorovalo malé zníženie C_{max} (približne o 20-28%) a predĺženie t_{max} (približne o 1,75 h). Tieto malé zmeny nie sú klinicky významné, a preto nie je potrebná úprava v užívaní rosiglitazónu vo vzťahu k jedlu. Pri zvýšení žalúdočného pH sa absorpcia rosiglitazónu nemení.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov je distribučný objem rosiglitazónu približne 14 l. Väzba na plazmatické bielkoviny je u rosiglitazónu vysoká (približne 99,8%) a nie je ovplyvnená koncentráciou ani vekom. Hlavný metabolit (para-hydroxy-sulfát) má vysokú väzbu na bielkoviny (> 99,99%).

Metabolizmus

Metabolizmus rosiglitazónu je extenzívny a žiadna jeho pôvodná zložka sa nevylučuje v nezmenenej forme. Hlavnými cestami metabolizmu sú N-demetylácia a hydroxylácia, následne konjugácia so sulfátom a kyselinou glukurónovou. Podiel hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfát) na celkovej antidiabetickej aktivite rosiglitazónu nebol u človeka plne objasnený a nedá sa vylúčiť, či sa metabolit na účinku podieľa. Napriek tomu však nie je potrebné obávať sa o bezpečnosť cieľovej alebo špeciálnej skupiny pacientov, pretože u pacientov s poruchou funkcie pečene je rosiglitazón kontraindikovaný a starší pacienti a pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli zahrnutí do fázy III klinických štúdií v dostatočnom počte.

In vitro štúdie ukazujú, že rosiglitazón sa metabolizuje predovšetkým pomocou CYP2C8, s menšou spoluúčasťou CYP2C9.

Pretože sa nepozorovala žiadna významná inhibícia CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A alebo 4A *in vitro* spôsobená rosiglitazónom, existuje nízka pravdepodobnosť významných interakcií na úrovni metabolizmu liekov odbúravaných týmito enzýmami P450. *In vitro* spôsobuje rosiglitazón miernu inhibíciu CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) a nízku inhibíciu CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (pozri časť 4.5). Interakčné štúdie *in vivo* s warfarínom ukazujú, že rosiglitazón neinteraguje so substrátmi CYP2C9 *in vivo*.

Eliminácia

Celkový plazmatický klirens rosiglitazónu je približne 3 l/h a terminálny eliminačný polčas rosiglitazónu je približne 3-4 h. Po podaní dávky jedenkrát alebo dvakrát denne sa nezaznamenala žiadna neočakávaná kumulácia rosiglitazónu. Hlavná cesta eliminácie je moč, touto cestou sa vylučujú približne dve tretiny podanej dávky, stolicou sa vylučuje približne 25% dávky. Močom ani stolicou sa nevylučuje žiadne nezmenené liečivo. Terminálny polčas rádioaktivity bol okolo 130 h, čo svedčí o tom, že eliminácia metabolitov je veľmi pomalá. Vyššia kumulácia metabolitov v plazme sa očakáva až po opakovaných dávkach, najmä kumulácia hlavného metabolitu (para-hydroxy-sulfátu), u ktorého sa predpokladá až osemnásobná akumulácia.

Špeciálne skupiny pacientov

Pohlavie: V žiadnej z populačných farmakokinetických analýz sa nepozorovali rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu medzi mužmi a ženami.

Starší pacienti: V žiadnej z populačných farmakokinetických analýz nemal vek významnejší vplyv na farmakokinetiku rosiglitazónu.

Deti a mladiství: Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca 96 pediatrických pacientov vo veku 10 až 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 35 až 178 kg poukázala na podobný priemerný CL/F u detí a dospelých. Individuálny CL/F v pediatrickej populácii bol v rovnakom rozmedzí ako individuálne údaje u dospelých. V pediatrickej populácii sa CL/F zdal byť nezávislým od veku, ale zvýšil sa so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou.

Porucha funkcie pečene: U pacientov s cirhózou pečene so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B), boli neviazaný C_{max} a AUC 2 až 3-krát vyššie ako u normálnych jedincov. Interindividuálna variabilita bola vysoká, neviazaný AUC vykazoval až sedemnásobný rozdiel medzi jednotlivými pacientmi.

Renálna insuficiencia: U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek liečeného chronickou dialýzou nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike rosiglitazónu.

Metformín

Absorpcia

Po perorálnom podaní metformínu je $t_{\max}$ dosiahnuté za 2,5 h. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50-60%. Po perorálnom podaní bola neabsorbovaná frakcia v stolici 20-30%.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu závislá od dávky a je neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie počas 24 – 48 h a sú obvykle menšie než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách nepresiahli maximálne plazmatické hladiny metformínu ($C_{\max}$) 4 µg/ml ani pri maximálnych dávkach.

Podanie s jedlom znižuje rozsah a mierne predlžuje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola pozorovaná o 40% nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25% zníženie v AUC a 35-minútové predĺženie času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie. Klinický význam tohto zníženia nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálne hladiny v krvi sú nižšie ako maximálne hladiny v plazme a objavujú sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny distribučný kompartment. Stredný V_d je v rozsahu medzi 63 – 276 l.

Metabolizmus

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zrejмый konečný eliminačný polčas približne 6,5 h. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovaným AVANDAMETom. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným rosiglitazónom a metformínom.

Rosiglitazón

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiách na zvieratách s možným klinickým významom boli nasledovné. Zvýšenie plazmatického objemu sprevádzané znížením parametrov červených krviniek a zvýšením hmotnosti srdca. Tiež sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene, plazmatickej hladiny ALT (len u psov) a zmnoženie tukového tkaniva. Podobné účinky boli pozorované u ostatných tiazolidindiónov.

V štúdiách reprodukčnej toxicity bolo podávanie rosiglitazónu potkanom počas strednej a neskoršej fázy gestácie spojené so smrťou plodu a retardáciou vývoja plodu. Rosiglitazón ďalej inhiboval ovariálnu syntézu estradiolu a progesterónu a znižoval plazmatické hladiny týchto hormónov s ovplyvnením estrálnych/menštruačných cyklov a fertility (pozri časť 4.4).

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) rosiglitazón v dávkach dvestonásobne prevyšujúcich farmakologicky účinné dávky zvyšoval počet nádorov v hrubom čreve. Význam tohto zistenia nie je známy. Rosiglitazón však podporuje diferenciáciu a zvrat mutagénnych zmien v bunkách ľudského karcinómu hrubého čрева *in vitro*. Rosiglitazón sa okrem toho neprejavil

ako genotoxický v *in vitro* a *in vivo* genotoxických skúškach a podávaním dvom druhom hlodavcov sa počas celoživotného sledovania nepreukázal žiadny výskyt nádorov hrubého čreva.

Metformín

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Sodná soľ karboxymetylškrobu
Hypromelóza (E464)
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Povidón (E1201)
Magnéziumstearát.

Film tablety:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Červený oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre (PVC/PVdC/aluminium). Balenie obsahujúce 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) a 180 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/03/258/010-012

EU/1/03/258/014

EU/1/03/258/018

EU/1/03/258/022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. október 2003

Dátum posledného predĺženia: 20. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) musí zabezpečiť zavedenie a fungovanie systému dohľadu nad liekmi, ako je uvedené vo verzii 7.2 poskytnutej v Module 1.8.1. žiadosti o rozhodnutie o registrácii, pred uvedením lieku na trh a počas jeho predaja.

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) sa zaväzuje vykonať štúdie a ďalšie aktivity týkajúce sa dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne uvedené v pláne dohľadu nad liekmi, ako je odsúhlasené vo verzii 4 plánu riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP) poskytnutej v Module 1.8.2 žiadosti o rozhodnutie o registrácii a akékoľvek následné aktualizácie RMP odsúhlasené CHMP.

V súlade so smernicou CHMP pre systémy riadenia rizík pre lieky na humánne použitie má byť aktualizovaný RMP predkladaný v rovnakom čase ako ďalšia periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Okrem toho sa má aktualizovaný RMP predkladať:

- Pri obdržaní novej informácie, ktorá môže mať vplyv na súčasné bezpečnostné špecifikácie, plán dohľadu nad liekmi alebo aktivity pre minimalizáciu rizika.
- Do 60 dní od dosiahnutia dôležitého (dohľad nad liekmi alebo minimalizácia rizika) míľnika.
- Na žiadosť EMEA.

PSUR

Po predĺžení rozhodnutia o registrácii bude držiteľ rozhodnutia o registrácii každoročne predkladať PSUR, pokiaľ CHMP nerozhodne inak.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA (S BLUE BOXOM)
(OKREM MULTIBALENÍ)**

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 1 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 500 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet
56 tabliet
112 tabliet
360 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

avandamet 1 mg/500 mg

17. EAN kód

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠTÍTOK NA VONKAJŠOM OBALE (S BLUE BOXOM)
LEN MULTIBALENIA (3x112 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 1 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 500 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie pozostávajúce z 3 balení, každé obsahuje 112 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DATUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/258/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

avandamet 1 mg/500 mg

17. EAN kód

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**PROSTREDNÁ ŠKATUĽA (BEZ BLUE BOXU)
LEN MULTIBALENIA (112 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 1 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 500 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

112 tabliet.
Súčasť multibalenia pozostávajúceho z 3 balení, každé obsahuje 112 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/258/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

avandamet 1 mg/500 mg

17. EAN kód

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 1 mg/500 mg tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

SmithKline Beecham Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA (S BLUE BOXOM)
(OKREM MULTIBALENÍ)**

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 2 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 500 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet
56 tabliet
112 tabliet
360 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

avandamet 2 mg/500 mg

17. EAN kód

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠTÍTOK NA VONKAJŠOM OBALE (S BLUE BOXOM)
LEN MULTIBALENIA (3x112 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 2 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 500 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie pozostávajúce z 3 balení, každé obsahuje 112 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/258/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

avandamet 2 mg/500 mg

17. EAN kód

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**PROSTREDNÁ ŠKATUĽA (BEZ BLUE BOXU)
LEN MULTIBALENIA (3x112 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 2 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 500 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

112 tabliet.
Súčasť multibalenia pozostávajúceho z 3 balení, každé obsahuje 112 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/258/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

avandamet 2 mg/500 mg

17. EAN kód

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/500 mg tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

SmithKline Beecham Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA (S BLUE BOXOM)
(OKREM MULTIBALENÍ)****1. NÁZOV LIEKU**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 2 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 1000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
180 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

avandamet 2 mg/1000 mg

17. EAN kód

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK NA VONKAJŠOM OBALE (S BLUE BOXOM)
LEN MULTIBALENIA (2x56 TABLIET ZABALENÝCH V PRIEHĽADNOM PLASTE)
LEN MULTIBALENIA (3x56 TABLIET ZABALENÝCH V ŠKATULI)

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 2 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 1000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 56 filmom obalených tabliet.
Multibalenie pozostávajúce z 3 balení, každé obsahuje 56 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/258/013, 56 tabliet, súčasť 112 tabletového multibalenia.
EU/1/03/258/017, 56 tabliet, súčasť 168 tabletového multibalenia.

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

avandamet 2 mg/1000 mg

17. EAN kód

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**PROSTREDNÁ ŠKATUĽA (BEZ BLUE BOXU)
LEN MULTIBALENIA (56 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 2 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 1000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet.
Súčasť multibalenia pozostávajúceho z 2 balení, každé obsahuje 56 filmom obalených tabliet.

56 tabliet.
Súčasť multibalenia pozostávajúceho z 3 balení, každé obsahuje 56 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/258/013, 56 tabliet, súčasť 112 tabletového multibalenia.
EU/1/03/258/017, 56 tabliet, súčasť 168 tabletového multibalenia.

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

avandamet 2 mg/1000 mg

17. EAN kód

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

SmithKline Beecham Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA (S BLUE BOXOM)
(OKREM MULTIBALENÍ)****1. NÁZOV LIEKU**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 4 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 1000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
180 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

avandamet 4 mg/1000 mg

17. EAN kód

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK NA VONKAJŠOM OBALE (S BLUE BOXOM)
LEN MULTIBALENIA (2x56 TABLIET ZABALENÝCH V PRIEHLADNOM PLASTE)
LEN MULTIBALENIA (3x56 TABLIET ZABALENÝCH V ŠKATULI)

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 4 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 1000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 56 filmom obalených tabliet.
Multibalenie pozostávajúce z 3 balení, každé obsahuje 56 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/258/014, 56 tabliet, súčasť 112 tabletového multibalenia.
EU/1/03/258/018, 56 tabliet, súčasť 168 tabletového multibalenia.

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

avandamet 4 mg/1000 mg

17. EAN kód

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PROSTREDNÁ ŠKATUĽA (BEZ BLUE BOXU)
LEN MULTIBALENIA (56 TABLIET)****1. NÁZOV LIEKU**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 4 mg rosiglitazónu (vo forme maleinátu) a 1000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet.
Súčasť multibalenia pozostávajúceho z 2 balení, každé obsahuje 56 filmom obalených tabliet.

56 tabliet.
Súčasť multibalenia pozostávajúceho z 3 balení, každé obsahuje 56 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Používajte presne podľa pokynov svojho lekára.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/258/014, 56 tabliet, súčasť 112 tabletového multibalenia.
EU/1/03/258/018, 56 tabliet, súčasť 168 tabletového multibalenia.

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

avandamet 4 mg/1000 mg

17. EAN kód

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tablety
rosiglitazón/metformín HCl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

SmithKline Beecham Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmom obalené tablety
AVANDAMET 2 mg/500 mg filmom obalené tablety
AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmom obalené tablety
AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmom obalené tablety
rosiglitazón/metformín HCl

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- **Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Avandamet a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Avandamet
3. Ako užívať Avandamet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Avandamet
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE AVANDAMET A NA ČO SA POUŽÍVA

Tablety Avandamet sú kombináciou dvoch rôznych liekov nazývaných *rosiglitazón* a *metformín*. Tieto dva lieky sa používajú na liečbu **diabetu 2. typu**.

U ľudí s diabetom 2. typu sa buď nevytvára dostatočné množstvo inzulínu (hormón, ktorý reguluje hladiny cukru v krvi), alebo nereagujú riadne na inzulín, ktorý ich organizmus vytvára. Rosiglitazón a metformín spolu pôsobia na organizmus tak, aby lepšie využíval inzulín, ktorý vytvára a to pomáha znižovať hladiny cukru v krvi na normálne hodnoty. Avandamet sa môže používať samostatne alebo spolu so sulfonylmočovinou, ďalším liekom na diabetes.

2. SKÔR AKO UŽIJETE AVANDAMET

Ak chcete Váš diabetes lepšie zvládať, je dôležité, aby ste dodržiavali všetky odporúčania lekára týkajúce sa Vášho stravovania a životného štýlu a zároveň užívali Avandamet.

Neužívajte Avandamet:

- **keď ste alergický** (*precitlivený*) na rosiglitazón alebo metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Avandamet (sú uvedené v časti 6)
- **keď ste prekonali srdcový záchvat alebo závažnú anginu pectoris** a potrebovali ste liečbu v nemocnici
- **keď máte srdcové zlyhanie**, alebo ste mali srdcové zlyhanie v minulosti
- **keď máte závažné dýchacie ťažkosti**
- **keď máte ochorenie pečene**
- **keď pijete priveľa alkoholu** - keď pijete priveľa pravidelne, alebo keď pijete priveľa alkoholu príležitostne (na spoločenských podujatiach spojených s pitím alkoholu)
- **keď máte diabetickú ketoacidózu** (komplikáciu diabetu, ktorá spôsobuje rýchly úbytok telesnej hmotnosti, napínanie na vracanie alebo vracanie)
- **keď máte ochorenie obličiek**

- **keď ste veľmi dehydratovaný alebo máte závažnú infekciu** (pozri „Počas Vašej liečby Avandametom Váš lekár musí vedieť“ nižšie v časti 2)
- **keď máte podstúpiť röntgenologické vyšetrenie s použitím injekčne podaného farbiva** (pozri „Počas Vašej liečby Avandametom Váš lekár musí vedieť“ nižšie v časti 2)
- **keď dojčíte** (pozri „Tehotenstvo a dojčenie“ nižšie v časti 2).

➔ Ak sa domnievate, že sa Vás niektoré z tohoto týka, **poradte sa so svojim lekárom. Neužívajte Avandamet.**

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Avandamet

Avandamet sa neodporúča pre ľudí mladších ako 18 rokov, pretože nie je známe, či je pre nich bezpečný a účinný.

Ak Vám diagnostikovali anginu pectoris (bolesť na hrudníku) alebo ochorenie periférnych artérií (znížený prietok krvi dolnými končatinami):

➔ **Poradte sa so svojim lekárom**, pretože Avandamet pre Vás nemusí byť vhodný.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Avandamet a iné lieky na diabetes môžu zhoršiť niektoré existujúce zdravotné ťažkosti alebo spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Počas užívania Avandamet si musíte dávať pozor na niektoré príznaky, aby sa znížilo riziko vzniku akýchkoľvek problémov. Pozri „Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor“ v časti 4.

Proces ovulácie sa môže znovu začať

Ženy, ktoré sú neplodné kvôli ochoreniu, ktoré postihuje vaječníky (ako je *syndróm polycystických vaječníkov*), môžu po začatí užívania Avandamet znovu začať ovulovať. Ak sa Vás to týka, používajte účinný spôsob antikoncepcie, aby ste zabránili možnosti neplánovaného tehotenstva (pozri „Tehotenstvo a dojčenie“ nižšie v časti 2).

Budú Vám kontrolovať fungovanie obličiek

Fungovanie obličiek Vám musia kontrolovať aspoň raz ročne - častejšie, ak máte viac ako 65 rokov, alebo ak je fungovanie Vašich obličiek ohrozené.

Počas Vašej liečby Avandametom Váš lekár musí vedieť:

- **ak začnete trpieť dehydratáciou** - napríklad, po silnom vracaní, hnačke alebo horúčke. Tieto stavy môžu spôsobiť závažnú stratu vody z organizmu (*dehydratáciu*). Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom, pretože môže byť potrebné, aby ste Avandamet na krátky čas prestali užívať.
- **ak máte podstúpiť operáciu pod celkovou anestéziou**. Váš lekár Vám odporučí, aby ste užívanie Avandamet prerušili aspoň na 48 hodín pred operáciou a 48 hodín po nej.
- **ak máte podstúpiť röntgenologické vyšetrenie s použitím injekčne podaného farbiva**. Váš lekár Vám odporučí, aby ste užívanie Avandamet prerušili pred röntgenologickým vyšetrením a na 48 hodín po ňom. Váš lekár Vám skontroluje fungovanie obličiek skôr, ako Vašu liečbu znovu začne.

Užívanie iných liekov

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ešte iné lieky, ak ste ich užívali v poslednom čase, alebo ak začnete užívať nové lieky. Týka sa to aj liekov rastlinného pôvodu a iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

U niektorých liekov je zvlášť pravdepodobné, že ovplyvnia množstvo cukru v krvi:

- **steroidy** (používajú sa na liečbu **zápalu**), ako je prednizolón alebo dexametazón
- **beta-2-agonisty** (používajú sa na liečbu **astmy**), ako je salbutamol alebo salmeterol
- **diuretiká** (používajú sa na **odvodnenie**), ako je furosemid alebo indapamid

- ACE inhibítory (používajú sa na liečbu **vysokého krvného tlaku**), ako je enalapril alebo kaptopril
 - gemfibrozil (používa sa na **zníženie množstva cholesterolu**)
 - rifampicín (používa sa na liečbu **tuberkulózy** a iných infekcií)
 - cimetidín (používa sa na zníženie množstva **žalúdočnej kyseliny**).
- ➔ **Ak užívate akýkoľvek z týchto liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.** Budú Vám kontrolovať hladiny cukru v krvi a možno budete potrebovať zmenu dávky Avandamet.

Tehotenstvo a dojčenie

- **Avandamet sa neodporúča počas tehotenstva.** Ak ste tehotná alebo by ste mohli byť tehotná, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užíjete Avandamet.
- Počas užívania Avandamet **nedoječite**. Jeho zložky sa môžu dostať do materského mlieka, a preto môžu poškodiť Vaše dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek by nemal ovplyvniť Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Avandamet obsahuje laktózu

Tablety Avandamet obsahujú malé množstvo laktózy. Pacienti, ktorí neznášajú laktózu alebo majú zriedkavé dedičné problémy s neznášanlivosťou galaktózy, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, **nesmú užívať tento liek**.

3. AKO UŽÍVAŤ AVANDAMET

Vždy užívajte tablety Avandamet presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neužívajte väčšiu dávku ako je odporúčaná. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo užívať

Zvyčajná počiatočná dávka je jedna kombinovaná tableta (2 mg rosiglitazónu a 1000 mg metformínu), ktorá sa užíva dvakrát denne, ráno a večer. (Túto dávku môžete užívať aj vo forme dvoch 1 mg/500 mg tabliet, dvakrát denne.)

Po približne 8 týždňoch môže byť potrebné, aby Vám Váš lekár zvýšil dávku. Najväčšia dávka je 4 mg rosiglitazónu a 1000 mg metformínu, ktorá sa užíva dvakrát denne. (Túto dávku môžete užívať aj vo forme dvoch 2 mg/500 mg tabliet, dvakrát denne.)

Ako tablety užívať

Prehltnite tablety a zapite malým množstvom vody.

Najlepšie je užívať Avandamet s jedlom, alebo krátko po jedle. Pomôže to znížiť výskyt akýchkoľvek problémov so žalúdkom (vrátane zažívacích ťažkostí, napínania na vracanie, vracania a hnačky).

Užívajte tablety každý deň približne v rovnakom čase a dodržiavajte všetky stravovacie odporúčania, ktoré Vám dal Váš lekár.

Ak užíjete viac Avandamet, ako máte

Ak náhodne užíjete príliš veľa tabliet, obráťte sa o radu na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Avandamet

Neužívajte dodatočné tablety, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite až ďalšiu dávku v obvyklom čase.

Neprestaňte užívať Avandamet

Užívajte Avandamet tak dlho, ako Vám odporúča Váš lekár. Ak prestanete užívať Avandamet, hladiny cukru v krvi nebudete mať pod kontrolou a Váš zdravotný stav sa môže zhoršiť. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak chcete liečbu ukončiť.

4. MOŽNÉ VEĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Avandamet môže spôsobovať veľa ďalšie účinky, ale neprejavia sa u každého.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Alergické reakcie: U ľudí užívajúcich Avandamet sú veľmi zriedkavé. Medzi ich príznaky patria:

- vyvýšená a svrbíaca vyrážka (*žihľavka*)
- opuch, niekedy tváre alebo úst (*angioedém*), ktorý spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- kolaps.

➔ Ak sa u Vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov, **ihneď kontaktujte lekára. Prestaňte užívať Avandamet.**

Laktátová acidóza: Zvýšenie množstva kyseliny mliečnej v krvi (*laktátová acidóza*) je veľmi zriedkavým veľa ďalším účinkom metformínu. Najčastejšie postihuje ľudí, ktorí majú závažné ochorenie obličiek. Medzi príznaky laktátovej acidózy patria:

- rýchle dýchanie
- pocit chladu
- bolesť žalúdka, napínanie na vracanie a vracanie.

➔ Ak sa u Vás prejavia tieto príznaky, **ihneď kontaktujte lekára. Prestaňte užívať Avandamet.**

Zadržiavanie tekutín a srdcové zlyhanie: Avandamet môže spôsobiť zadržiavanie vody v tele (*zadržiavanie tekutín*), ktoré vedie k opuchu a zvýšeniu telesnej hmotnosti. Nadbytočné množstvo tekutín v tele môže zhoršiť niektoré existujúce srdcové problémy alebo viesť k srdcovému zlyhaniu. Pravdepodobnejšie je to vtedy, keď užívate aj iné lieky na diabetes (ako inzulín), keď máte problémy s obličkami alebo keď máte viac ako 65 rokov. **Pravidelne si kontrolujte telesnú hmotnosť; ak sa rýchlo zvyšuje, povedzte to svojmu lekárovi.** Medzi príznaky srdcového zlyhania patria:

- dýchavičnosť, prebúdzanie sa v noci kvôli ťažkostiam s dýchaním
- ľahké unavenie sa po miernej telesnej aktivite ako je chôdza
- rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti
- opuchnuté členky alebo nohy.

➔ Ak sa u Vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov - buď po prvýkrát alebo ak sa zhorší, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.**

Nízka hladina cukru v krvi (*hypoglykémia*): Ak užívate Avandamet spolu s inými liekmi na diabetes, je pravdepodobnejšie, že Vám hladina cukru v krvi môže klesnúť pod normálne hodnoty.

Včasné príznaky nízkej hladiny cukru v krvi sú:

- chvenie, potenie, mdloba
- nervozita, búšenie srdca
- hlad.

Závažnosť sa môže zvýšiť a vyvolať zmätenosť a stratu vedomia.

➔ Ak sa u Vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.** Môžete potrebovať zníženie dávky Vašich liekov.

Problémy s pečeňou: Skôr ako začnete užívať Avandamet, odoberú Vám vzorku krvi na kontrolu fungovania pečene. Táto kontrola sa môže pravidelne opakovať. Medzi možné príznaky problémov s pečeňou patria:

- napínanie na vracanie a vracanie
- bolesť žalúdka (*brucha*)
- nechutenstvo
- tmavo sfarbený moč.

➔ Ak sa u Vás prejavia tieto príznaky, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.**

Problémy s očami: Opuch sietnice v zadnej časti oka, ktorý môže spôsobiť rozmazané videnie (*makulárny edém*), môže byť problémom u ľudí s diabetom. Prípady novovzniknutého alebo zhoršujúceho sa makulárneho edému sa vyskytli zriedkavo u ľudí užívajúcich Avandamet a podobné lieky.

➔ **Porozprávajte sa so svojim lekárom** o akýchkoľvek obavách o Váš zrak.

Zlomené kosti: U ľudí s diabetom sa môžu vyskytovať zlomeniny kostí. Riziko ich výskytu môže byť vyššie u ľudí, najmä u žien, ktoré užívajú rosiglitazón dlhšie ako jeden rok. Najčastejšie sú zlomeniny nôh, rúk a ramien.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **viac ako 1 z 10** ľudí:

- bolesť žalúdka, napínanie na vracanie (*nauzea*), vracanie, hnačka alebo nechutenstvo.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 10** ľudí:

- bolesť na hrudníku (*angina pectoris*)
- zlomené kosti
- zníženie počtu krvných buniek (*anémia*)
- malé vzostupy hladín cholesterolu v krvi, zvýšené množstvo tukov v krvi
- zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla
- závraty
- zápcha
- nižšia hladina cukru v krvi ako je normálna (*hypoglykémia*)
- opuch (*edém*) spôsobený zadržiavaním vody
- kovová chuť v ústach

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 1000** ľudí:

- tekutina v pľúcach (*pľúcny edém*) spôsobujúca dýchavičnosť
- srdcové zlyhanie
- opuch sietnice v zadnej časti oka (*makulárny edém*)
- pečeň nefunguje tak dobre ako by mala (*zvýšenie hladín pečeňových enzýmov*).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 10 000** ľudí:

- alergické reakcie
- zápal pečene (*hepatitída*)
- zníženie množstva vitamínu B₁₂ v krvi
- rýchle a nadmerné zvýšenie telesnej hmotnosti spôsobené zadržiavaním tekutín
- zvýšenie množstva kyseliny mliečnej v krvi.

Ak sa u Vás prejavia vedľajšie účinky

➔ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov ako závažný alebo nepríjemný alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. AKO UCHOVÁVAŤ AVANDAMET

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Avandamet po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak máte akékoľvek nepotrebné tablety, nedávajte ich do odpadovej vody ani do domového odpadu. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať tablety, ktoré nepotrebuje. Pomôže to chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Avandamet obsahuje

Liečivá sú rosiglitazón a metformín. Tablety Avandamet sa dodávajú v rôznych silách. Každá tableta obsahuje buď: 1 mg rosiglitazónu a 500 mg metformínu; 2 mg rosiglitazónu a 500 mg metformínu; 2 mg rosiglitazónu a 1000 mg metformínu, alebo 4 mg rosiglitazónu a 1000 mg metformínu.

Ďalšie zložky sú: sodná soľ karboxymetylškrobu, hypromelóza (E464), mikrokryštalická celulóza (E460), monohydrát laktózy, povidón (E1201), magnéziumstearát, oxid titaničitý (E171), makrogol, žltý alebo červený oxid železitý.

Ako vyzerá Avandamet a obsah balenia

Avandamet 1 mg/500 mg tablety sú žlté a označené „gsk“ na jednej a „1/500“ na druhej strane.

Avandamet 2 mg/500 mg tablety sú bledo ružové a označené „gsk“ na jednej a „2/500“ na druhej strane.

Tieto sily sa dodávajú v blistroch obsahujúcich 28, 56, 112, 3x112 alebo 360 filmom obalených tabliet.

Avandamet 2 mg/1000 mg tablety sú žlté a označené „gsk“ na jednej a „2/1000“ na druhej strane.

Avandamet 4 mg/1000 mg tablety sú ružové a označené „gsk“ na jednej a „4/1000“ na druhej strane.

Tieto sily sa dodávajú v blistroch obsahujúcich 14, 28, 56, 2x56, 3x56 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Vo Vašej krajine nemusia byť dostupné všetky veľkosti balenia alebo sily tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Veľká Británia.

Výrobca: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Španielsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.