

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 1 mg rosiglitazona (kot rosiglitazonijev maleat) in 500 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 390 mg metformina).

Pomožne snovi

Vsaka tableta vsebuje laktozo (približno 6 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Rumene filmsko obložene tablete z oznako "gsk" na eni strani in "1/500" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

AVANDAMET je indiciran za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, še posebno pri bolnikih s čezmerno telesno maso:

- pri katerih ni možno vzdrževati primerne koncentracije glukoze v krvi z največjim dovoljenim peroralnim odmerkom metformina samega.
- v sklopu peroralnega zdravljenja s tremi zdravili skupaj s sulfonilsečnino pri bolnikih z nezadostno urejenostjo glikemije kljub peroralnemu zdravljenju z dvema zdraviloma, to je z metforminom in sulfonilsečnino v največjih dovoljenih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni začetni odmerek zdravila AVANDAMET je 4 mg/dan rosiglitazona in 2000 mg/dan metforminijevega klorida.

Če je potrebno močnejše uravnavanje koncentracije glukoze v krvi, se lahko po 8 tednih odmerkov rosiglitazona zveča na 8 mg/dan. Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila AVANDAMET je 8 mg rosiglitazona in 2000 mg metforminijevega klorida.

Celokupni dnevni odmerek zdravila AVANDAMET je treba dati v dveh ločenih odmerkih.

Preden se bolnika preusmeri na zdravljenje z zdravilom AVANDAMET, se lahko najprej pretehta možnost uravnavanja odmerka rosiglitazona (dodajanje k optimalnemu odmerku metformina).

Če je klinično sprejemljivo, se sme razmisliti o neposredni zamenjavi iz monoterapije z metforminom na zdravljenje z zdravilom AVANDAMET.

Jemanje zdravila AVANDAMET sočasno s hrano ali neposredno po obroku lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z metforminom.

Peroralno zdravljenje s tremi zdravili (rosiglitazon, metformin in sulfonilsečnina) (glejte poglavje 4.4)

- Bolniki, ki se zdravijo z metforminom in s sulfonilsečnino: če je primerno, se zdravilo AVANDAMET lahko uvede v odmerku 4 mg/dan rosiglitazona in odmerku metformina, ki zamenja odmerek metformina, ki ga bolnik že jemlje. Pri povečanju odmerka rosiglitazona na 8 mg/dan je potrebna previdnost. Pred tem je treba opraviti ustrezen klinični pregled in oceniti bolnikovo ogroženost za pojav neželenih učinkov, povezanih z zastajanjem tekočine (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Bolniki, ki se jim uvede zdravljenje s tremi zdravili: če je primerno, lahko zdravilo AVANDAMET zamenja odmerke rosiglitazona in metformina, ki jih je bolnik že jemal.

Če je primerno, se lahko z zdravilom AVANDAMET zamenja sočasno zdravljenje z rosiglitazonom in metforminom, če se bolnik že zdravi peroralno z dvema ali tremi zdravili, da bi se tako zdravljenje poenostavilo.

Starostniki

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice in zaradi starostnega nagnjenja k zmanjšanju ledvičnega delovanja je pri starostnikih, ki jemljejo AVANDAMET, potrebno redno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z oslabiljenim delovanjem ledvic

AVANDAMET se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali ledvično disfunkcijo, npr. pri moških s koncentracijo kreatinina v serumu $> 135 \mu\text{mol/l}$ ter ženskah s serumsko koncentracijo kreatinina $> 110 \mu\text{mol/l}$ in/ali z očistkom kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila AVANDAMET pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let ni priporočljiva, saj podatki o njegovi varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

AVANDAMET je kontraindiciran pri:

- preobčutljivosti za rosiglitazon, za metforminijev klorid ali za katero koli pomožno snov;
- srčnem popuščanju ali anamnezi srčnega popuščanja (klasifikacija po New York Heart Association (NYHA), stadiji I do IV);
- akutnem koronarnem sindromu (nestabilna angina pectoris, NSTEMI in STEMI) (glejte poglavje 4.4),
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki so lahko vzrok hipoksije tkiv:
 - srčno ali respiratorno popuščanje
 - nedaven miokardni infarkt
 - šok;
- oslabiljenem delovanju jeter;
- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu (glejte poglavje 4.4);
- diabetični ketoacidozi ali diabetični komi;
- ledvični odpovedi ali ledvični disfunkciji, npr. koncentracija kreatinina v serumu $> 135 \mu\text{mol/l}$ pri moških ter serumsko koncentracija kreatinina $> 110 \mu\text{mol/l}$ pri ženskah in/ali očistek kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (glejte poglavje 4.4);
- akutnih stanjih, ki lahko spremenijo delovanje ledvic:
 - dehidracija
 - hude okužbe
 - šok
 - intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- dojenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, vendar resen metabolni zaplet, ki se lahko pojavi zaradi kopičenja metformina. Poročila o primerih laktacidoze pri zdravljenju z metforminom se primarno nanašajo na diabetike z napredovalo ledvično odpovedjo. Incidenca laktacidoze je možno in tudi potrebno zmanjševati z oceno drugih povezanih dejavnikov tveganja, kot so slabo nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno stradanje, čezmerno uživanje alkohola, jetrna insuficienca in katera koli stanja, povezana s hipoksijo.

Diagnoza:

Za laktacidozo so značilne acidozna dispneja, abdominalna bolečina in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostične laboratorijske ugotovitve so: znižanje pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l, zvečana anionska vrzel in zvečano razmerje laktat/piruvat. Ob sumu na metabolno acidozo je potrebno zdravljenje z zdravilom prekiniti in bolnika nemudoma hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Delovanje ledvic

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice je potrebno redno določati koncentracije kreatinina v serumu:

- vsaj enkrat letno pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic;
- vsaj dvakrat do štirikrat letno pri bolnikih, ki imajo vrednosti kreatinina v serumu na zgornji dovoljeni meji, in pri starostnikih.

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in asimptomatsko. V primerih, ko lahko pride do oslabiljenega delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi, diuretiki ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je potrebna posebna previdnost.

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Tiazolidindioni lahko povzročijo zastajanje tekočine, ki lahko poslabša ali povzroči znake ali simptome kongestivnega srčnega popuščanja. Rosiglitazon lahko povzroči od odmerka odvisno zastajanje tekočine. Od primera do primera je potrebno oceniti morebiten doprinos zastajanja tekočine v telesu k pridobivanju telesne mase, saj so o hitrem in pretiranem pridobivanju telesne mase kot znaku zastajanja tekočine v telesu poročali zelo redko. Vse bolnike, še posebej pa bolnike, ki se sočasno zdravijo z insulinom in tudi s sulfonilsečnino, bolnike pri katerih obstaja tveganje srčnega popuščanja in bolnike z zmanjšano srčno rezervo, je potrebno nadzirati glede pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z zastajanjem tekočine, vključno s povečanjem telesne mase in srčnim popuščanjem. Če pride do kakršnega koli poslabšanja v srčnem statusu, je potrebno zdravljenje z zdravilom AVANDAMET prekiniti.

Uporaba zdravila AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav zastajanja tekočine in srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.8). Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino je treba razmisliti o alternativnih oblikah zdravljenja. Pri uporabi zdravila AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino, še posebej pa v kombinaciji z insulinom, priporočamo skrben nadzor bolnika.

O srčnem popuščanju so pogosteje poročali tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. O edemih in srčnem popuščanju so pogosteje poročali tudi pri starostnikih in pri bolnikih z blago do zmerno odpovedjo ledvic. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je zaradi pomanjkljivih izkušenj pri tej starostni skupini potrebna previdnost. Ker so tako nesteroidna protivnetna zdravila kot tudi insulin in rosiglitazon povezani z zastajanjem tekočine v telesu, lahko njihovo sočasno jemanje poveča tveganje za nastanek edemov.

Kombinacija z insulinom

V kliničnih preskušanjih so pri uporabi rosiglitazona v kombinaciji z insulinom poročali o večji pojavnosti srčnega popuščanja. Tako rosiglitazon kot insulin sta povezana z zastajanjem tekočin. Pri njihovi sočasni uporabi se lahko poveča tveganje za pojav edemov in ishemično bolezen srca. Zdravljenje z insulinom se lahko k že uvedenemu zdravljenju z rosiglitazonom uvede le v izjemnih primerih in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Ishemija miokarda

Retrospektivna analiza kumulativnih podatkov 42 kratkotrajnih kliničnih študij je pokazala, da lahko zdravljenje z rosiglitazonom spremlja večje tveganje za pojav miokardnih ishemičnih dogodkov. V celoti pa razpoložljivi podatki ne omogočajo dokončnega sklepa o tveganju za srčne ishemije (glejte poglavje 4.8). Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in/ali boleznijo perifernih arterij so pomanjkljivi. Pri teh bolnikih, še posebej pri bolnikih s simptomi ishemije miokarda, zaradi previdnosti uporabe rosiglitazona ne priporočamo.

Akutni koronarni sindrom (AKS)

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih uporabe rosiglitazona pri bolnikih z AKS niso raziskovali. Glede na možno tveganje za pojav srčnega popuščanja pri teh bolnikih, se zdravljenja z rosiglitazonom ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo akutni koronarni dogodek, oziroma je treba zdravljenje med akutno fazo prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Spremljanje delovanja jeter

V redkih primerih so v postmarketinških izkušnjah z rosiglitazonom naleteli na hepatocelularno disfunkcijo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -krat od zgornje meje normalne vrednosti) so izkušnje z rosiglitazonom omejene, zato je pred pričetkom zdravljenja z zdravilom AVANDAMET pri vseh bolnikih potrebno preveriti jetrne encime in jih nato na osnovi klinične presoje preverjati periodično. Pri bolnikih z zvišanimi osnovnimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -krat od zgornje meje normalne vrednosti) ali s katerimi koli drugimi znaki jetrnega obolenja se zdravljenje z zdravilom AVANDAMET ne sme uvesti. Če med zdravljenjem z zdravilom AVANDAMET ALT doseže vrednosti, ki so več kot 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti, je potrebno čim prej ponovno oceniti vrednosti jetrnih encimov. Če ostanejo vrednosti ALT še naprej več kot 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti, je potrebno zdravljenje prekiniti. Jetrne encime je potrebno preveriti pri katerem koli bolniku, če se pojavijo simptomi disfunkcije jeter, in sicer lahko kot nepojasnjena navzea, bruhanje, abdominalna bolečina, utrujenost, anoreksija in/ali temen urin. Dokler ne razpolagamo z rezultati laboratorijskih preiskav, je klinična presoja tista, ki vodi do odločitve o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom AVANDAMET. Če se pojavi zlatenica, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Očesne bolezni

Med spremljanjem tiazolidionov, vključno z rosiglitazonom, po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih na novo nastalega diabetičnega edema makule z zmanjšano ostrino vida ali njegovega poslabšanja. Pri številnih tovrstnih bolnikih so poročali tudi o sočasnem perifernem edemu. Neposredna povezava med uporabo rosiglitazona in edemom makule sicer ni pojasnjena, vendar pa se morajo predpisovalci zavedati, da pri bolnikih z motnjami ostrine vida obstaja možnost pojava edema makule. V takšnih primerih morajo pridobiti ustrezno mnenje okulista.

Povečevanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih z rosiglitazonom so opazili od odmerka odvisno povečevanje telesne mase, ki je bilo pri uporabi v kombinaciji z insulinom večje. Telesno maso je torej treba skrbno nadzirati in pri tem upoštevati možno povezavo z zastajanjem tekočin, ki je lahko povezano s srčnim popuščanjem.

Anemija

Zdravljenje z rosiglitazonom je povezano z od odmerka odvisnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina. Pri bolnikih, ki imajo že pred začetkom zdravljenja nizke koncentracije hemoglobina, zdravljenje z zdravilom AVANDAMET poveča tveganje za anemijo.

Hipoglikemija

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom lahko obstaja tveganje za pojav od odmerka odvisne hipoglikemije. Bolnika bo morda treba skrbno nadzirati, odmerek sočasno vzete zdravilne učinkovine pa zmanjšati.

Kirurgija

Ker AVANDAMET vsebuje metforminijev klorid, je potrebno zdravljenje prekiniti 48 ur pred načrtovanim operativnim posegom v splošni anesteziji, z njim pa običajno ne smemo nadaljevati prej kot v 48 urah po posegu.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev med radiološkimi preiskavami lahko povzroči odpoved ledvic. Zaradi vsebnosti zdravilne učinkovine metformin je potrebno AVANDAMET ukiniti pred preiskavo ali v času preiskav, ponovno pa se sme uvesti šele po 48 urah in le v primeru, da je bilo pri ponovnem vrednotenju ugotovljeno normalno delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolezni kosti

Dolgoročne študije kažejo večjo pojavnost zlomov kosti pri osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo rosiglitazon (glejte poglavje 4.8). Večina zlomov se je zgodila na zgornjih udih in distalnih delih spodnjih udov. Pri ženskah so to večjo pojavnost opazili po prvem letu zdravljenja, ohranila pa se je tudi med dolgotrajnim zdravljenjem. Pri zdravljenju je treba upoštevati tveganje za pojav zloma, še posebej pri bolnicah, ki se zdravijo z rosiglitazonom.

Drugi previdnostni ukrepi

V kliničnih študijah so rosiglitazon dajali ženskam pred menopavzo. Čeprav so v predkliničnih raziskavah občasno opazili hormonsko neravnovesje (glejte poglavje 5.3), niso opazili značilnih neželenih učinkov, ki bi bili povezani z menstrualnimi motnjami. Kot posledica izboljšane senzitivnosti na insulin lahko pride do ponovne ovulacije pri bolnicah, pri katerih se je ovulacija zaradi rezistence na insulin prekinila. Bolnice se morajo zavedati tveganja za nosečnost (glejte poglavje 4.6).

V primeru sočasnega dajanja zaviralcev CYP2C8 (npr. gemfibrozil) ali induktorjev CYP2C8 (npr. rifampicin) in zdravila AVANDAMET je slednjega, zaradi učinka na farmakokinetiko rosiglitazona, potrebno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5). Zdravilo AVANDAMET je treba uporabljati previdno tudi med sočasnim dajanjem kationskih zdravilnih učinkovin, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. cimetidin), in sicer zaradi učinka na farmakokinetiko metformina (glejte poglavje 4.5). Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzorovati. Potrebno je razmisliti o prilagoditvi odmerka zdravila AVANDAMET znotraj priporočenega odmerjanja ali o spremembah pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Vsi bolniki morajo nadaljevati z dieto, obroki z ogljikovimi hidrati morajo biti razdeljeni skozi ves dan. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati z nizko energijsko dieto.

Redno je potrebno opravljati običajne laboratorijske teste za sladkorno bolezen.

AVANDAMET tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije o interakcijah za AVANDAMET niso bile narejene, vendar pri bolnikih v kliničnih raziskavah in v splošni klinični uporabi sočasna uporaba zdravilnih učinkovin ni povzročila nobenih nepričakovanih interakcij. Sledeče navedbe osvetljujejo dostopne podatke o individualnih zdravilnih učinkovinah (rosiglitazonu in metforminu).

Ker je v zdravilu AVANDAMET zdravilna učinkovina metformin, obstaja pri akutni zastrupitvi z alkoholom (še posebno v primerih stradanja, podhranjenosti ali jetrne insuficience) povečana nevarnost laktacidoze (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravilom, ki vsebujejo alkohol, se je potrebno izogibati.

Zaradi kompeticije za ledvične tubulne transportne sisteme se lahko med kationskimi zdravilnimi učinkovinami, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. cimetidin) in metforminom pojavi medsebojno delovanje. Študija v katero je bilo vključenih sedem zdravih prostovoljcev je pokazala, da

sta se, pri dajanju cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan, sistemska izpostavljenost (AUC) metforminu in C_{max} metformina povečali, in sicer AUC za 50 %, C_{max} pa za 81 %. Pri sočasnem dajanju kationskih zdravilnih učinkovin, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo je torej treba skrbno nadzirati urejenost glikemije, skrbeti za prilagoditev odmerka znotraj priporočenega odmernega intervala in razmisliti o morebitnih spremembah pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Študije *in vitro* so pokazale, da se rosiglitazon pretežno presnavlja s CYP2C8, medtem ko je CYP2C9 zanj le manj pomembna presnovna pot.

Sočasno dajanje rosiglitazona in gemfibrozila (zaviralca CYP2C8) je posledično za dvakrat povečalo koncentracije rosiglitazona v plazmi. Ker obstaja možnost večjega tveganja za pojav od odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda potrebno odmerek rosiglitazona zmanjšati. Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Sočasno dajanje rosiglitazona in rifampicina (induktorja CYP2C8) je posledično za 66 % zmanjšalo koncentracije rosiglitazona v plazmi. Možnosti, da lahko tudi drugi induktorji (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) vplivajo na izpostavljenost rosiglitazonu ne moremo izključiti. Odmerek rosiglitazona bo morda potrebno povečati. Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih interakcij s substrati ali z zaviralci CYP2C9 ni pričakovati.

Sočasno dajanje rosiglitazona s peroralnima antidiabetikoma glibenklamidom in akarbozo ni povzročilo nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Pri sočasnem jemanju digoksina, substrata za CYP2C9 varfarina, substrata za CYP3A4 nifedipina, etinilestradiola ali noretindrona z rosiglitazonom niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči odpoved ledvic, posledično kopičenje metformina in tveganje za laktacidozo. Metformin je potrebno ukiniti pred preiskavo ali v času preiskav, ponovno pa se sme uvesti šele po 48 urah in le v primeru, da je bilo pri ponovnem vrednotenju ugotovljeno normalno delovanje ledvic.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi

Glukokortikoidi (dani sistemske ali lokalno), agonisti β_2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. O slednjem je potrebno bolnika informirati, potrebno pa je tudi pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, odmerek antidiabetikov prilagodimo bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

ACE inhibitorji lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Če je potrebno, odmerek antidiabetikov prilagodimo bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Predklinični ali klinični podatki o uporabi zdravila AVANDAMET med nosečnostjo ali dojenjem niso na voljo.

Poročali so, da rosiglitazon prehaja preko človeške placente in se ga lahko dokaže v tkivih ploda. O uporabi rosiglitazona pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kakšno je potencialno tveganje za človeka, ni znano.

AVANDAMET se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če bolnice želijo zanositi ali če pride do nosečnosti, je potrebno zdravljenje z zdravilom AVANDAMET prekiniti, razen v primerih, ko pričakovana korist za mater pretehta nad potencialno nevarnostjo za plod.

Tako rosiglitazon kot metformin so zasledili v mleku poskusnih živali. Ni znano, če ima dojenje za posledico izpostavljenost dojenčka zdravilu. AVANDAMET se torej ne sme uporabljati pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

AVANDAMET nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki vsake od sestavin zdravila AVANDAMET. Neželeni učinek kombinacije fiksnega odmerka je naveden le, če pri posamezni sestavini zdravila AVANDAMET ni bil ugotovljen, oziroma je bila njegova pogostnost večja od pogostnosti pri posamezni sestavini.

V nadaljevanju so neželeni učinki za vsakega od režimov zdravljenja navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je kategorija pogostnosti odraz višjega odmerka rosiglitazona. V kategorijah pogostnosti niso upoštevani drugi dejavniki, vključno z različnim časom trajanja študij, predhodnim stanjem bolnikov in njihovimi značilnostmi ob izhodišču. Na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj določene kategorije pojavnosti neželenih učinkov morda ne odražajo pogostnosti neželenih dogodkov, ki se lahko pojavijo med običajno klinično prakso. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$ vključno s posameznimi primeri).

AVANDAMET

Podatki iz dvojno slepih študij potrjujejo, da je varnostni profil sočasne uporabe rosiglitazona in metformina podoben skupnemu profilu neželenih učinkov obeh posameznih zdravil. Podatki o uporabi zdravila AVANDAMET so tudi v skladu s tem skupnim profilom neželenih učinkov.

Podatki iz kliničnega preskušanja (dodajanje insulina k že vpeljanemu zdravljenju z zdravilom AVANDAMET)

V eni študiji (n=322), v kateri je bilo bolnikom, ki so se zdravili z zdravilom AVANDAMET, uvedeno še zdravljenje z insulinom, niso opazili novih neželenih dogodkov, ki bi bili pogostejši od že ugotovljenih, bodisi za zdravilo AVANDAMET bodisi za kombinirano zdravljenje z rosiglitazonom.

Vendar pa pri uporabi zdravila AVANDAMET v kombinaciji z insulinom obstaja večje tveganje tako za pojav neželenih dogodkov povezanih z zastajanjem tekočine, kot za pojav hipoglikemije.

Rosiglitazon

Podatki iz kliničnih preskušanj

V nadaljevanju so neželeni učinki za vsakega od režimov zdravljenja navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je kategorija pogostnosti odraz višjega odmerka rosiglitazona. V kategorijah pogostnosti niso upoštevani drugi dejavniki, vključno z različnim trajanjem študij, prejšnjimi stanji bolnikov in njihovimi značilnostmi ob izhodišču.

Preglednica 1 navaja neželene učinke, ugotovljene s pregledom kliničnih preskušanj, ki so zajela več kot 5.000 bolnikov, zdravljenih z rosiglitazonom. Za režim zdravljenja z rosiglitazonom kot samostojnim zdravilom so neželeni učinki v preglednici, znotraj vsakega organskega sistema, navedeni po padajoči pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj rosiglitazona

Neželen učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na režim zdravljenja		
	Rosiglitazon kot samostojno zdravilo	Rosiglitazon z metforminom	Rosiglitazon z metforminom in sulfonilsečnino
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
granulocitopenija			Pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
hiperholesterolemija ¹	Pogosti	Pogosti	Pogosti
hipertrigliceridemija	Pogosti		
hiperlipemija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
povečanje telesne mase	Pogosti	Pogosti	Pogosti
povečanje apetita	Pogosti		
hipoglikemija		Pogosti	Zelo pogosti
Bolezni živčevja			
omotica*		Pogosti	
glavobol*			Pogosti
Srčne bolezni			
srčno popuščanje ²		Pogosti	Pogosti
srčna ishemija ^{3*}	Pogosti	Pogosti	Pogosti
Bolezni prebavil			
obstipacija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
zlomi kosti ⁴	Pogosti	Pogosti	
mialgija*			Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem	Pogosti	Pogosti	Zelo pogosti

*Kategorija pogostnosti glede na osnovno pojavnost teh dogodkov, kot izhaja iz podatkov kliničnih preskušanj pri skupinah s placebom, je 'pogosti'.

¹ O hiperholesterolemiji so poročali pri do 5,3 % bolnikov, ki so se zdravili z rosiglitazonom (samostojno zdravljenje, peroralno zdravljenje z dvema ali tremi zdravili). Povečane vrednosti skupnega holesterola so bile povezane s povečanjem obeh, LDLc in HDLc, razmerje skupni holesterol proti HDLc pa je ostalo nespremenjeno ali pa se je med dolgotrajnimi študijami izboljšalo. Povišanja so bila, gledano v celoti, blaga do zmerna in zaradi njih običajno zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

² Če so rosiglitazon dodali k režimu zdravljenja s sulfonilsečnino (bodisi pri zdravljenju z dvema zdraviloma bodisi pri zdravljenju s tremi zdravili), so opazili večjo pojavnost srčnega popuščanja, ki je bila pri 8 mg odmerku rosiglitazona večja kot pri 4 mg odmerku (skupni dnevni odmerki). V obsežni dvojno slepi študiji pri peroralnem zdravljenju s tremi zdravili je bila incidenca srčnega popuščanja 1,4 %, pri režimu zdravljenja z dvema zdraviloma (metformin in sulfonilsečnina) pa 0,4 %. Pri kombiniranem zdravljenju z insulinom (rosiglitazon, dodan k že vpeljanemu zdravljenju z insulinom) je bila incidenca srčnega popuščanja 2,4 %, pri zdravljenju z insulinom samim pa 1,1 %.

Pri s placebom nadzorovanem enoletnem preskušanju pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred I-II) se je poslabšanje ali možno poslabšanje srčnega popuščanja pojavilo pri 6,4 % bolnikov, ki so prejeli rosiglitazon in 3,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

³ Pri retrospektivni analizi podatkov iz 42 združenih kratkotrajnih kliničnih študij je bila celotna pojavnost dogodkov, tipično povezanih s srčno ishemijo, višja pri režimih zdravljenja z rosiglitazonom (2,00%) kot pri primerjalni kombinaciji učinkovine in placeba (1,53%) [razmerje ogroženosti 1,30 (95 % interval zaupanja (IZ) 1,004-1,69)]. Pri bolnikih, ki so se že zdravili z insulinom, in bolnikih, ki so prejeli nitrate zaradi znane ishemične bolezni srca, se je to tveganje po dodatni uvedbi rosiglitazona povečalo. Posodobitev te retrospektivne analize je vključila 10 dodatnih študij, ki so izpolnjevale merila za vključitev, a niso bile na voljo v času prve analize. Ta posodobitev je pokazala, da se celotna incidenca dogodkov, tipično povezanih s srčno ishemijo pri bolnikih, ki so prejeli rosiglitazon (2,21 %) ni statistično značilno razlikovala od incidence pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno učinkovino ali placebo (2,08 %) [razmerje ogroženosti 1,098 (95 % IZ 0,809-1,354)]. V prospektivni študiji kardiovaskularnih izidov (povprečno spremljanje 5,5 leta) so bili dogodki primarne končne točke - kardiovaskularna smrt ali hospitalizacija - z rosiglitazonom zabeleženi podobno kot s primerjalnimi učinkovinami [razmerje ogroženosti 0,99 (95 % IZ 0,85-1,16)]. Dve drugi dolgoročni prospektivni randomizirani, kontrolirani klinični preskušanja (9.620 bolnikov, trajanje študije > 3 leta v vsaki študiji), ki sta primerjali rosiglitazon in nekatere druge odobrene peroralne antidiabetike ali placebo, nista potrdila ali izključila možnega tveganja srčne ishemije. Razpoložljivi podatki v celoti ne omogočajo dokončnega sklepa o tveganju srčne ishemije.

⁴ Dolgoročne študije kažejo večjo incidenco zlomov kosti pri osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo rosiglitazon. V študiji monoterapije je bila incidenca pri ženskah, ki so jemale rosiglitazon, 9,3 % (2,7 bolnice na 100 bolnikov-let) v primerjavi s 5,1 % (1,5 bolnice na 100 bolnikov-let) za metformin in s 3,5 % (1,3 bolnice na 100 bolnikov-let) za glibenklamid. V drugi dolgoročni študiji so ugotovili večjo incidenco zlomov kosti pri preiskovancih v kombinirani skupini z rosiglitazonom kot v skupini s primerjalno učinkovino [8,3 % v prim. s 5,3 %, razmerje tveganj 1,57 (95 % IZ 1,26-1,97)]. Tveganje zlomov je bilo pri ženskah v primerjavi s kontrolnimi osebami večje [11,5 % v primerjavi s 6,3 %, razmerje tveganj 1,82 (95 % IZ 1,37-2,41)] kot pri moških v primerjavi s kontrolnimi osebami (5,3 % v primerjavi s 4,3 %, razmerje tveganj 1,23 (95 % IZ 0,85-1,77)]. Potrebni so dodatni podatki, da bi ugotovili, ali po dolgotrajnem spremljanju obstaja tudi večje tveganje zlomov pri moških. Večina zlomov je bila zabeležena na zgornjih udih in distalnih delih spodnjih udov (glejte poglavje 4.4). V dvojno slepih kliničnih preskušanjih rosiglitazona je bila pojavnost zvišanja vrednosti ALT nad trikratno vrednost zgornje meje normalne vrednosti enaka kot pri placebu (0,2 %) in manjša kot pri primerjalnih učinkovinah (0,5 % metformin/sulfonilsečnine). Incidenca vseh neželenih učinkov, povezanih z jetri in biliarnim sistemom je bila < 1,5 % v vseh skupinah in podobna kot pri placebu.

Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

Po pridobitvi dovoljenja za uporabo rosiglitazona so poleg neželenih učinkov, odkritih med kliničnimi preskušanji poročali še o neželenih učinkih, ki so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov na osnovi podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet rosiglitazona

Neželen učinek	Pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	
hitro in prekomerno povečanje telesne mase	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema (glejte Bolezni kože in podkožja)	
anafilaktična reakcija	Zelo redki
Očesne bolezni	
edem makule	Redki
Srčne bolezni	
kongestivno srčno popuščanje/pljučni edem	Redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
disfunkcija jeter, ki se prvenstveno kaže s povišanjem vrednosti jetrnih encimov ⁵	Redki
Bolezni kože in podkožja (glejte Bolezni imunskega sistema)	
angioedem	Zelo redki
kožne reakcije (npr. urtikarija, srbenje, izpuščaj)	Zelo redki

⁵ Poročali so o redkih primerih zvišanja vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularni disfunkciji. V zelo redkih primerih so poročali tudi o smrtnih izidih.

Metformin

Podatki iz kliničnih preskušanj in podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki glede na organski sistem in kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti temeljijo na podatkih povzetka glavnih značilnosti zdravila za metformin, ki je na voljo v Evropski uniji.

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov metformina na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj in podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet

Neželen učinek	Pogostnost
Bolezni prebavil	
prebavni simptomi ⁶	Zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
laktacidoza	Zelo redki
pomanjkanje vitamina B12 ⁷	Zelo redki
Bolezni živčevja	
okus po kovini	Pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
motnje v delovanju jeter	Zelo redki
hepatitis	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	
urtikarija	Zelo redki
rdečina	Zelo redki
srbenje	Zelo redki

⁶ Prebavni simptomi, kot so navzea, bruhanje, driska, abdominalne bolečine in izguba apetita so se najpogosteje pojavili ob začetku zdravljenja in so v večini primerov minili spontano.

⁷ Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂, kar ima zelo redko lahko za posledico klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloblastna anemija).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki glede prevelikega odmerjanja zdravila AVANDAMET niso na voljo.

Na voljo pa so omejeni podatki glede prevelikega odmerjanja rosiglitazona pri ljudeh. V kliničnih študijah, kjer so prostovoljem dajali v enkratnih peroralnih odmerkih do 20 mg rosiglitazona, so le-te prostovoljci dobro prenašali.

Znatno preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko vodi do laktacidoze, ki pa je nujni primer in se mora zdraviti hospitalno.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga pač zahteva klinično stanje bolnika. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa, a ker je vezava rosiglitazona na proteine zelo močna, se ta s hemodializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije bigvanidnih in sulfonamidnih antidiabetikov. Oznaka ATC: A10BD03

Zdravilo AVANDAMET je kombinacija dveh antihiperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno pa je izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno

boleznijo tipa 2: rosiglitazonijevega maleata iz skupine tiazolidindionov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov. Tiazolidindioni primarno zmanjšujejo insulinsko rezistenco, bigvanidi pa zmanjšujejo endogeno produkcijo glukoze v jetrih.

Rosiglitazon

Rosiglitazon je selektiven agonist za nuklearni receptor PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) in sodi v tiazolidindionsko skupino antidiabetikov. Koncentracijo glukoze v krvi zmanjšuje tako, da zmanjšuje insulinsko rezistenco v adipoznem tkivu, skeletni miškulaturi in v jetrih.

Antihiperglikemično delovanje rosiglitazona so dokazali na vrsti živalskih modelov s sladkorno boleznijo tipa 2. Poleg tega je rosiglitazon pri živalskih modelih s sladkorno boleznijo tipa 2 ohranjal tudi delovanje β -celic, kar dokazuje zvečanje mase pankreasnih otočkov in vsebnosti insulina, ter preprečeval nastanek očitne hiperglikemije. Rosiglitazon pri miših in podganah ni spodbujal izločanja insulina iz trebušne slinavke ali sprožil hipoglikemije. Glavni metabolit (parahidroksisulfat) z močno afiniteto do topnega humanega PPAR γ je v raziskavi, ki je preučevala toleranco za glukozo pri debelih miših, izkazal sorazmerno visoko učinkovitost. Klinični pomen teh opažanj še ni v celoti pojasnjen.

V kliničnih preskušanjih so se učinki zniževanja ravni krvnega sladkorja zaradi rosiglitazona razvijali postopno, največje znižanje vsebnosti glukoze v plazmi, merjeno na tešče (FPG), se je pokazalo po približno 8 tednih zdravljenja. Izboljšana urejenost glikemije je povezana z zmanjšanjem koncentracije glukoze tako na tešče kot po jedi.

Rosiglitazon so povezovali s povečevanjem telesne mase. V raziskavah mehanizma delovanja se je pokazalo, da je prišlo do povečevanja telesne mase predvsem na račun povečevanja podkožnega maščevja ob zmanjševanju visceralne in intrahepatične maščobe.

V skladu z mehanizmom delovanja je rosiglitazon v kombinaciji z metforminom zmanjšal insulinsko rezistenco in izboljšal delovanje β -celic pankreasa. Izboljšana urejenost glikemije je bila povezana tudi z značilnim znižanjem prostih maščobnih kislin. Zaradi različnih, vendar komplementarnih mehanizmov delovanja ima kombinirano zdravljenje z rosiglitazonom in metforminom za posledico aditiven učinek na glikemičen nadzor.

V študijah, ki niso trajale več kot tri leta, je rosiglitazon, ki so ga dajali enkrat ali dvakrat dnevno v sklopu peroralnega zdravljenja z dvema zdraviloma skupaj z metforminom, povzročil dolgotrajno izboljšanje glikemičnega nadzora (FPG in HbA1c). Pri debelih bolnikih je bil učinek zniževanja glukoze še izrazitejši. Raziskave izidov zdravljenja z rosiglitazonom še niso končane, zato dolgoročna korist zaradi izboljšane glikemičnega nadzora še ni dokazana.

Pri 197 otrocih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 je bilo izvedeno 24-tedensko z učinkovino nadzorovano klinično preskušanje (rosiglitazon do 8 mg na dan ali metformin do 2.000 mg na dan). Izboljšanje vrednosti HbA1c v primerjavi z izhodiščem je doseglo statistični pomen le v skupini, ki je prejela metformin. Enakovrednosti rosiglitazona metforminu ni bilo mogoče dokazati. V primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pri otrocih pri zdravljenju z rosiglitazonom niso zaznali dodatnih težav z varnostjo. Podatki o dolgoročni učinkovitosti in varnosti pri otrocih niso na voljo.

Preskušanje ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) je bilo multicentrično, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje s 4- do 6-letnim zdravljenjem (mediano trajanje zdravljenja: 4 leta). V tem preskušanju so rosiglitazon v odmerkih 4 do 8 mg/dan primerjali z metforminom (500 mg do 2000 mg/dan) in glibenklamidom (2,5 do 15 mg/dan) pri 4351 preiskovancih z nedavno odkrito (≤ 3 leta) sladkorno boleznijo tipa 2, ki pred tem še niso dobivali zdravil. Med študijo (do 72 mesecev zdravljenja) je zdravljenje z rosiglitazonom statistično značilno zmanjšalo tveganje odpovedi monoterapije (glukoza v plazmi na tešče $> 10,0$ mmol/l) za 63 % v primerjavi z glibenklamidom (razmerje ogroženosti 0,37, interval zaupanja 0,30-0,45) in za 32 % v primerjavi z metforminom (razmerje ogroženosti 0,68, interval zaupanja 0,55-0,85). To pomeni kumulativno incidenco neuspeha zdravljenja 10,3 % z rosiglitazonom, 14,8 % z metforminom in 23,3 % z glibenklamidom. Zaradi drugih razlogov, ne zaradi neuspeha monoterapije, se je v celoti umaknilo 43 % preiskovancev v

skupini z rosiglitazonom, 47 % v skupini z glibenklamidom in 42 % v skupini z metforminom. Vpliv teh izsledkov na napredovanje bolezni ali na mikrovaskularne oz. makrovaskularne izide ni bil potrjen (glejte poglavje 4.8). V tej študiji so se opaženi neželeni učinki skladali z znanimi značilnostmi neželenih učinkov posameznih zdravil, vključno s stalnim povečanjem telesne mase med uporabo rosiglitazona. Dodatno so pri ženskah med uporabo rosiglitazona opazili večjo incidenco zlomov kosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preskušanje RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) je bilo velika (4.447 preiskovancev), odprta prospektivna kontrolirana študija (povprečno spremljanje 5,5 leta), v kateri so bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejeno z metforminom ali sulfonilsečnino, randomizirali na dodatek rosiglitazona ali metformina ali sulfonilsečnine. Sladkorna bolezen je pri teh bolnikih v povprečju trajala približno 7 let. Vnaprej določena primarna končna točka je bila kardiovaskularna hospitalizacija (ki je vključevala sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja) ali kardiovaskularna smrt. Povprečne odmerke na koncu randomiziranega zdravljenja prikazuje naslednjapreglednica:

Randomizirano zdravljenje†	Povprečni odmerek (std. odklon) na koncu randomiziranega zdravljenja
Rosiglitazon (bodisi SS bodisi metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilsečnina (osnova: metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (osnova: sulfonilsečnina)	1995,5 (682,6) mg

*Podobni relativno učinkoviti odmerki (tj. približno pol največjega odmerka) za druge sulfonilsečnine (glibenklamid in gliklazid).

† Bolniki, ki so jemali v skladu z randomizacijo dodeljena zdravila v kombinaciji z ustreznim osnovnim zdravljenjem in so imeli podatke, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti.

Ugotovili niso nobene razlike v številu presojenih dogodkov primarne končne točke za rosiglitazon (321/2220) v primerjavi s primerjalno učinkovino (323/2227) (razmerje ogroženost 0,99, 95 % IZ 0,85-1,16), s čimer je izpolnjeno vnaprej opredeljeno merilo neinferiornosti 1,20 (p za neinferiornost = 0,02). Razmerja ogroženosti in intervali zaupanja za sekundarne končne točke so bili: smrt zaradi vseh vzrokov (razmerje ogroženosti 0,86, IZ 0,68-1,08), hudi srčni neželeni učinki ("MACE": Major Adverse Cardiac Events - kardiovaskularna smrt, akutni miokardni infarkt, možganska kap) (razmerje ogroženosti 0,93, IZ 0,74-1,15), kardiovaskularna smrt (razmerje ogroženosti 0,84, IZ 0,59-1,18), akutni miokardni infarkt (razmerje ogroženosti 1,14, IZ 0,80-1,63) in možganska kap (razmerje ogroženosti 0,72, IZ 0,49-1,06). V podštudiji dvotirno zdravljenje z dodanim rosiglitazonom po 18 mesecih ni bilo inferiorno kombinaciji sulfonilsečnine in metformina za znižanje HbA1c. V končni analizi po 5 letih so med uporabo randomiziranega dvotirnega kombiniranega zdravljenja pri bolnikih z rosiglitazonom dodanim metforminu ugotovili korigirano povprečno znižanje HbA1c v primerjavi z izhodiščem za 0,14 %, pri bolnikih s sulfonilsečnino dodano metforminu pa zvišanje za 0,17 % (p < 0,0001 za razliko med zdravljenji). Pri bolnikih, ki so jemali rosiglitazon dodan sulfonilsečnini, so ugotovili korigirano povprečno znižanje HbA1c za 0,24 %, pri bolnikih, ki so jemali metformin dodan sulfonilsečnini, pa znižanje za 0,10 % (p = 0,0083 za razliko med zdravljenji). Med zdravljenji, ki so vključevala rosiglitazon, so v primerjavi s primerjalno učinkovino ugotovili značilno več srčnega popuščanja (s smrtnim izidom ali brez njega) (razmerje ogroženosti 2,10, IZ 1,35-3,27) in zlomov kosti (razmerje tveganj 1,57, IZ 1,26-1,97) (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V celoti je v obdobju spremljanja kardiovaskularnih dogodkov izstopilo 564 bolnikov, 12,3 % tistih z rosiglitazonom in 13 % kontrolnih; to pomeni 7,2 % izgubljenih bolnikov-let spremljanja kardiovaskularnih dogodkov in 2,0 % izgubljenih bolnikov-let za spremljanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ne stimulira sekrecije insulina in potemtakem ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da inhibira glukoneogenezo in glikogenolizo.

- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze.
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen sintazo.

Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih tipov membranskih transporterjev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

Neodvisno od učinkovanja na glikemijo ima metformin pri ljudeh ugoden vpliv na presnovo lipidov. Slednje je bilo dokazano v kontroliranih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih raziskavah z uporabo terapevtskih odmerkov: metformin znižuje skupni holesterol, LDL-holesterol in raven trigliceridov.

Prospektivne randomizirane študije (UKPDS) ugotavljajo dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s čezmerno telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, kažejo:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katero koli s sladkorno boleznijo povezano komplikacijo v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnikov letno), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano zgolj dieto (43,3 primerov/1.000 bolnikov letno), $p = 0,0023$ ter v primerjavi s skupino, ki se je kombinirano zdravila s sulfonilsečnino, in skupino, ki je imela monoterapijo z insulinom (40,1 primerov/1.000 bolnikov letno), $p = 0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin – 7,5 primerov/1.000 bolnikov letno, samo dieta – 12,7 primerov/1.000 bolnikov letno, $p = 0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin – 13,5 primerov/1.000 bolnikov letno, samo dieta – 20,6 primerov/1000 bolnikov letno ($p = 0,011$), v primerjavi s skupinama s kombiniranim zdravljenjem s sulfonilsečnino in monoterapijo z insulinom – 18,9 primerov/1.000 bolnikov letno ($p = 0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin – 11 primerov/1.000 bolnikov letno, dieta sama – 18 primerov/1.000 bolnikov letno ($p = 0,01$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

AVANDAMET

Absorpcija

Značilnost absorpcije rosiglitazona in metformina v zdravilu AVANDAMET se statistično značilno ne razlikuje od posamičnih absorpcij rosiglitazonijevega maleata in metforminijevega klorida.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali AVANDAMET, hrana ni vplivala na AUC rosiglitazona ali metformina. Po obroku je bila C_{max} nižja (22 % za rosiglitazon in 15 % za metformin) in t_{max} zakasnen (za približno 1,5 ure pri rosiglitazonu in za 0,5 ure pri metforminu). Takšen vpliv hrane se ne šteje za klinično pomembnega.

Sledeče ugotovitve pojasnjujejo farmakokinetične lastnosti individualnih zdravilnih učinkovin v zdravilu AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost rosiglitazona po zaužitju tako 4 mg kot 8 mg peroralnega odmerka znaša približno 99 %. Rosiglitazon doseže najvišjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po zaužitju. Plazemske koncentracije zdravila so glede na razpoložljivo terapevtsko paleto približno sorazmerne z velikostjo odmerka.

Če se rosiglitazon zaužije s hrano, ne pride do spremembe celotne izpostavljenosti organizma (AUC), čeprav so v primerjavi z zaužitjem na tešče opazili manjše zmanjšanje C_{max} (za približno 20 do 28 %) in zakasnitev t_{max} (za približno 1,75 ure). Te majhne spremembe niso klinično pomembne in

potemtakem ni potrebno jemati rosiglitazona v posebej določenem času glede na obroke. Zvišanje želodčne pH-vrednosti ne vpliva na absorpcijo rosiglitazona.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih je volumen porazdelitve rosiglitazona znašal približno 14 litrov. Stopnja vezave rosiglitazona na plazemske proteine je visoka (približno 99,8 %) in nanjo ne vplivata koncentracija zdravila ali bolnikova starost. Stopnja vezave glavnega metabolita (parahidroksisulfata) na proteine je zelo visoka (> 99,99 %).

Presnova

Presnova rosiglitazona je zelo obsežna, saj se nobena začetna sestavina ne izloči v nespremenjeni obliki. Glavni presnovni poti sta N-demetilacija in hidroksilacija, ki jima sledi konjugacija s sulfatom in z glukuronsko kislino. Prispevek glavnega metabolita (parahidroksisulfata) k celotnemu antihiperglikemičnemu delovanju rosiglitazona pri človeku še niso dodobra pojasnili in ni izključeno, da morda tudi ta metabolit prispeva k delovanju. Kljub temu to ne vzbuja nikakršnih skrbi za varnost ciljnih ali posebnih skupin bolnikov, saj je oslabiljeno delovanje jeter kontraindikacija, klinične raziskave III. faze pa so vključevale znatno število starostnikov in bolnikov z blago do zmerno oslabiljenim delovanjem ledvic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se rosiglitazon pretežno presnavlja s pomočjo CYP2C8, malenkostno pa pripomore tudi CYP2C9.

Ker z rosiglitazonom ne pride do znatne *in vitro* inhibicije CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ali 4A, obstaja le majhna verjetnost pojava značilnih presnovnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo našteti encimi P450. Rosiglitazon je *in vitro* pokazal zmerno inhibicijo CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) in majhno inhibicijo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (glejte poglavje 4.5). Studija *in vivo* je o interakcijah z varfarinom pokazala, da rosiglitazon *in vivo* s substrati CYP2C2 medsebojno ne učinkuje.

Izločanje

Celoten očistek rosiglitazona iz plazme znaša okoli 3 l/uro, končna razpolovna doba izločanja rosiglitazona pa je približno 3 do 4 ure. Ni dokazov o tem, da bi se rosiglitazon zaradi uživanja enkrat ali dvakrat dnevno nepričakovano kopičil v telesu. Glavna pot izločanja je z urinom, s katerim se izločita približno dve tretjini zaužitega odmerka, medtem ko izločanje s fecesem predstavlja približno 25 % zaužitega odmerka. Od količine zdravila, ki se izloči s sečem in z blatom, ga nič ne ostane v nespremenjeni obliki. Končna razpolovna doba radioaktivno označenega zdravila znaša približno 130 ur, kar priča o tem, da je izločanje presnovkov zelo počasno. Pri večkratnem jemanju odmerkov je pričakovati kopičenje metabolitov v plazmi, še posebno kopičenje glavnega metabolita (parahidroksisulfata), za katerega se pričakuje 8-kratna akumulacija.

Posebne skupine bolnikov

Spol: Pri preučevanju farmakokinetike znotraj posameznih skupin bolnikov ni bilo opaznih razlik med farmakokinetičnimi lastnostmi rosiglitazona pri moških in ženskah.

Starostniki: Pri preučevanju farmakokinetike znotraj posameznih skupin bolnikov niso opazili, da bi starost kakor koli pomembneje vplivala na farmakokinetiko rosiglitazona.

Otroci in mladostniki: Populacijska farmakokinetična analiza pri 96 otrocih, starih od 10 do 18 let in težkih od 35 do 178 kg je pokazala, da je srednji navidezni očistek (CL/F) pri otrocih podoben kot pri odraslih. Pri posameznem otroku je bil navidezni očistek v istem razponu kot podatki za posameznega odraslega bolnika. Navidezni očistek pri otrocih dozdevno ni odvisen od starosti, vendar pa se večja s telesno maso.

Oslabljen delovanje jeter: Pri bolnikih s cirozo in z zmerno oslabiljenim delovanjem jeter (Child-Pugh B) sta bili C_{max} in AUC nevezane učinkovine 2- do 3-krat višji kot pri zdravih osebah. Razlike med posamezniki so bile zelo velike, AUC nevezane učinkovine se je razlikoval tudi do 7-krat.

Insuficienca ledvic: Pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic ali v zadnjem stadiju ledvične bolezni in s kronično dializo niso zasledili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rosiglitazona.

Metformin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku metformina je $t_{\max}$ dosežen v 2,5 urah. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500 mg tablete metformina približno 50 do 60 %. Po peroralno vzetem odmerku je v fecesu odkrit neabsorbiran delež znašal 20 do 30 %.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvideva se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na splošno pa je manjša od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, celo pri največjih dovoljenih odmerkih, maksimalna koncentracija metformina v plazmi ($C_{\max}$) ni presegla 4 µg/ml.

Hrana zmanjša obseg in rahlo zakasni absorpcijo metformina. Po dajanju odmerka 850 mg je bila opažena za 40 % manjša največja plazemska koncentracija, za 25 % zmanjšana AUC in 35-minutno podaljšanje pri doseganju največje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša kot največja koncentracija v plazmi, pojavita pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se giblje med 63 in 276 litri.

Presnova

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Metabolitov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže na izločanje metformina z glomerularno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bila končna razpolovna doba izločanja približno 6,5 ur. V primeru oslabiljene funkcijske sposobnosti ledvic se ledvični očistek zmanjša v sorazmerju s kreatininskim in tako se razpolovna doba izločanja podaljša, kar vodi v zvečanje vrednosti metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu AVANDAMET na živalih niso bile narejene. Sledeči podatki so bili ugotovljeni pri posamičnih raziskavah rosiglitazona ali metformina.

Rosiglitazon

Neželeni učinki, ki so bili opaženi pri raziskavah na živalih in bi utegnili imeti posledice za klinično uporabo zdravila, so naslednji: porast volumna plazme, ki ga spremlja znižanje števila eritrocitov in povečanje mase srca. Opazili so tudi zvečanje mase jeter, porast plazemske ALT (samo pri psih) in zvečano količino maščobnega tkiva. O podobnih učinkih poročajo tudi pri drugih tiazolidindionih.

V študijah vplivov na sposobnosti razmnoževanja so dajanje rosiglitazona podganam v srednjem in poznejšem obdobju brejosti povezovali s smrtjo zarodka in z upočasnitvijo njegovega razvoja. Poleg tega je rosiglitazon zaviral sintezo estradiola in progesterona v jajčnikih in zmanjševal koncentracijo obeh hormonov v plazmi, kar je posledično vplivalo na estrusne/menstrualne cikle in plodnost (glejte poglavje 4.4).

Pri živalskem modelu za familiarno adenomatozno polipozo (FAP) je zdravljenje z rosiglitazonom, ki so ga dajali v 200-kratni količini farmakološko aktivnega odmerka, povečalo število tumorjev v debelem črevesu. Pomen izsledkov še ni pojasnjen. Rosiglitazon je *in vitro* pospeševal diferenciacijo in preobrat mutagenih sprememb v rakavih celicah humanega debelega črevesa. Poleg tega rosiglitazon v vrsti genotoksičnih raziskav *in vivo* in *in vitro* ni pokazal genotoksičnosti pri dveh

vrstah glodavcev, ki so jih v sklopu raziskav z rosiglitazonom spremljali vse življenje, prav tako pa niso odkrili nobenih znakov o tumorjih debelega črevesa.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu, ki se naslanjajo na običajne farmakološke raziskave o varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, kancerogenem delovanju in vplivih na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev karboksimetilškrob
hipromeloza (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
povidon (E1201)
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozorni pretisni omoti (PVC/PVdC/aluminij). Škatle z 28, 56, 112, 336 (3x112) in 360 tabletami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. oktober 2003

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 20. oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 2 mg rosiglitazona (kot rosiglitazonijev maleat) in 500 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 390 mg metformina).

Pomožne snovi:

Vsaka tableta vsebuje laktozo (približno 11 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bledo rožnate filmsko obložene tablete z oznako "gsk" na eni strani in "2/500" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

AVANDAMET je indiciran za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, še posebno pri bolnikih s čezmerno telesno maso:

- pri katerih ni možno vzdrževati primerne koncentracije glukoze v krvi z največjim dovoljenim peroralnim odmerkom metformina samega.
- v sklopu peroralnega zdravljenja s tremi zdravili skupaj s sulfonilsečnino pri bolnikih z nezadostno urejenostjo glikemije kljub peroralnemu zdravljenju z dvema zdraviloma, to je z metforminom in sulfonilsečnino v največjih dovoljenih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni začetni odmerek zdravila AVANDAMET je 4 mg/dan rosiglitazona in 2000 mg/dan metforminijevega klorida.

Če je potrebno močnejše uravnavanje koncentracije glukoze v krvi, se lahko po 8 tednih odmerkov rosiglitazona zveča na 8 mg/dan. Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila AVANDAMET je 8 mg rosiglitazona in 2000 mg metforminijevega klorida.

Celokupni dnevni odmerek zdravila AVANDAMET je treba dati v dveh ločenih odmerkih.

Preden se bolnika preusmeri na zdravljenje z zdravilom AVANDAMET, se lahko najprej pretehta možnost uravnavanja odmerka rosiglitazona (dodajanje k optimalnemu odmerku metformina).

Če je klinično sprejemljivo, se sme razmisliti o neposredni zamenjavi iz monoterapije z metforminom na zdravljenje z zdravilom AVANDAMET.

Jemanje zdravila AVANDAMET sočasno s hrano ali neposredno po obroku lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z metforminom.

Peroralno zdravljenje s tremi zdravili (rosiglitazon, metformin in sulfonilsečnina) (glejte poglavje 4.4)

- Bolniki, ki se zdravijo z metforminom in s sulfonilsečnino: če je primerno, se zdravilo AVANDAMET lahko uvede v odmerku 4 mg/dan rosiglitazona in odmerku metformina, ki zamenja odmerek metformina, ki ga bolnik že jemlje. Pri povečanju odmerka rosiglitazona na 8 mg/dan je potrebna previdnost. Pred tem je treba opraviti ustrezen klinični pregled in oceniti bolnikovo ogroženost za pojav neželenih učinkov, povezanih z zastajanjem tekočine (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Bolniki, ki se jim uvede zdravljenje s tremi zdravili: če je primerno, lahko zdravilo AVANDAMET zamenja odmerke rosiglitazona in metformina, ki jih je bolnik že jemal.

Če je primerno, se lahko z zdravilom AVANDAMET zamenja sočasno zdravljenje z rosiglitazonom in metforminom, če se bolnik že zdravi peroralno z dvema ali tremi zdravili, da bi se tako zdravljenje poenostavilo.

Starostniki

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice in zaradi starostnega nagnjenja k zmanjšanju ledvičnega delovanja je pri starostnikih, ki jemljejo AVANDAMET, potrebno redno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z oslabiljenim delovanjem ledvic

AVANDAMET se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali ledvično disfunkcijo, npr. pri moških s koncentracijo kreatinina v serumu $> 135 \mu\text{mol/l}$ ter ženskah s serumsko koncentracijo kreatinina $> 110 \mu\text{mol/l}$ in/ali z očistkom kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila AVANDAMET pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let ni priporočljiva, saj podatki o njegovi varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

AVANDAMET je kontraindiciran pri:

- preobčutljivosti za rosiglitazon, za metforminijev klorid ali za katero koli pomožno snov;
- srčnem popuščanju ali anamnezi srčnega popuščanja (klasifikacija po New York Heart Association (NYHA) stadiji I do IV)
- akutnem koronarnem sindromu (nestabilna angina pectoris, NSTEMI in STEMI) (glejte poglavje 4.4),
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki so lahko vzrok hipoksije tkiv:
 - srčno ali respiratorno popuščanje
 - nedaven miokardni infarkt
 - šok;
- oslabiljenem delovanju jeter;
- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu (glejte poglavje 4.4);
- diabetični ketoacidozi ali diabetični komi;
- ledvični odpovedi ali ledvični disfunkciji, npr. koncentracija kreatinina v serumu $> 135 \mu\text{mol/l}$ pri moških ter serumsko koncentracija kreatinina $> 110 \mu\text{mol/l}$ pri ženskah in/ali očistek kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (glejte poglavje 4.4);
- akutnih stanjih, ki lahko spremenijo delovanje ledvic:
 - dehidracija
 - hude okužbe
 - šok
 - intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- dojenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, vendar resen metabolni zaplet, ki se lahko pojavi zaradi kopičenja metformina. Poročila o primerih laktacidoze pri zdravljenju z metforminom se primarno nanašajo na diabetike z napredovalo ledvično odpovedjo. Incidenca laktacidoze je možno in tudi potrebno zmanjševati z oceno drugih povezanih dejavnikov tveganja, kot so slabo nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno stradanje, čezmerno uživanje alkohola, jetrna insuficienca in katera koli stanja, povezana s hipoksijo.

Diagnoza:

Za laktacidozo so značilne acidozna dispneja, abdominalna bolečina in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostične laboratorijske ugotovitve so: znižanje pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l, zvečana anionska vrzel in zvečano razmerje laktat/piruvat. Ob sumu na metabolno acidozo je potrebno zdravljenje z zdravilom prekiniti in bolnika nemudoma hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Delovanje ledvic

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice je potrebno redno določati koncentracije kreatinina v serumu:

- vsaj enkrat letno pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic;
- vsaj dvakrat do štirikrat letno pri bolnikih, ki imajo vrednosti kreatinina v serumu na zgornji dovoljeni meji, in pri starostnikih.

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in asimptomatsko. V primerih, ko lahko pride do oslabiljenega delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi, diuretiki ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je potrebna posebna previdnost.

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Tiazolidindioni lahko povzročijo zastajanje tekočine, ki lahko poslabša ali povzroči znake ali simptome kongestivnega srčnega popuščanja. Rosiglitazon lahko povzroči od odmerka odvisno zastajanje tekočine. Od primera do primera je potrebno oceniti morebiten doprinos zastajanja tekočine v telesu k pridobivanju telesne mase, saj so o hitrem in pretiranem pridobivanju telesne mase kot znaku zastajanja tekočine v telesu poročali zelo redko. Vse bolnike, še posebej pa bolnike, ki se sočasno zdravijo z insulinom in tudi s sulfonilsečnino, bolnike pri katerih obstaja tveganje srčnega popuščanja in bolnike z zmanjšano srčno rezervo, je potrebno nadzirati glede pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z zastajanjem tekočine, vključno s povečanjem telesne mase in srčnim popuščanjem. Če pride do kakršnega koli poslabšanja v srčnem statusu, je potrebno zdravljenje z zdravilom AVANDAMET prekiniti.

Uporaba zdravila AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav zastajanja tekočine in srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.8). Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino je treba razmisliti o alternativnih oblikah zdravljenja. Pri uporabi zdravila AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino, še posebej pa v kombinaciji z insulinom, priporočamo skrben nadzor bolnika.

O srčnem popuščanju so pogosteje poročali tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. O edemih in srčnem popuščanju so pogosteje poročali tudi pri starostnikih in pri bolnikih z blago do zmerno odpovedjo ledvic. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je zaradi pomanjkljivih izkušenj pri tej starostni skupini potrebna previdnost. Ker so tako nesteroidna protivnetna zdravila kot tudi insulin in rosiglitazon povezani z zastajanjem tekočine v telesu, lahko njihovo sočasno jemanje poveča tveganje za nastanek edemov.

Kombinacija z insulinom

V kliničnih preskušanjih so pri uporabi rosiglitazona v kombinaciji z insulinom poročali o večji pojavnosti srčnega popuščanja. Tako rosiglitazon kot insulin sta povezana z zastajanjem tekočin. Pri njihovi sočasni uporabi se lahko poveča tveganje za pojav edemov in ishemično bolezen srca. Zdravljenje z insulinom se lahko k že uvedenemu zdravljenju z rosiglitazonom uvede le v izjemnih

primerih in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Ishemija miokarda

Retrospektivna analiza kumulativnih podatkov 42 kratkotrajnih kliničnih študij je pokazala, da lahko zdravljenje z rosiglitazonom spremlja večje tveganje za pojav miokardnih ishemičnih dogodkov. V celoti pa razpoložljivi podatki ne omogočajo dokončnega sklepa o tveganju za srčne ishemije (glejte poglavje 4.8). Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in/ali boleznijo perifernih arterij so pomanjkljivi. Pri teh bolnikih, še posebej pri bolnikih s simptomi ishemije miokarda, zaradi previdnosti uporabe rosiglitazona ne priporočamo.

Akutni koronarni sindrom (AKS)

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih uporabe rosiglitazona pri bolnikih z AKS niso raziskovali. Glede na možno tveganje za pojav srčnega popuščanja pri teh bolnikih, se zdravljenja z rosiglitazonom ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo akutni koronarni dogodek, oziroma je treba zdravljenje med akutno fazo prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Spremljanje delovanja jeter

V redkih primerih so v postmarketinških izkušnjah z rosiglitazonom naleteli na hepatocelularno disfunkcijo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -krat od zgornje meje normalne vrednosti) so izkušnje z rosiglitazonom omejene, zato je pred pričetkom zdravljenja z zdravilom AVANDAMET pri vseh bolnikih potrebno preveriti jetrne encime in jih nato na osnovi klinične presoje preverjati periodično. Pri bolnikih z zvišanimi osnovnimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -krat od zgornje meje normalne vrednosti) ali s katerimi koli drugimi znaki jetrnega obolenja se zdravljenje z zdravilom AVANDAMET ne sme uvesti. Če med zdravljenjem z zdravilom AVANDAMET ALT doseže vrednosti, ki so več kot 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti, je potrebno čim prej ponovno oceniti vrednosti jetrnih encimov. Če ostanejo vrednosti ALT še naprej več kot 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti, je potrebno zdravljenje prekiniti. Jetrne encime je potrebno preveriti pri katerem koli bolniku, če se pojavijo simptomi disfunkcije jeter, in sicer lahko kot nepojasnjena navzea, bruhanje, abdominalna bolečina, utrujenost, anoreksija in/ali temen urin. Dokler ne razpolagamo z rezultati laboratorijskih preiskav, je klinična presoja tista, ki vodi do odločitve o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom AVANDAMET. Če se pojavi zlatenica, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Očesne bolezni

Med spremljanjem tiazolidionov, vključno z rosiglitazonom, po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih na novo nastalega diabetičnega edema makule z zmanjšano ostrino vida ali njegovega poslabšanja. Pri številnih tovrstnih bolnikih so poročali tudi o sočasnem perifernem edemu. Neposredna povezava med uporabo rosiglitazona in edemom makule sicer ni pojasnjena, vendar pa se morajo predpisovalci zavedati, da pri bolnikih z motnjami ostrine vida obstaja možnost pojava edema makule. V takšnih primerih morajo pridobiti ustrezno mnenje okulista.

Povečevanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih z rosiglitazonom so opazili od odmerka odvisno povečevanje telesne mase, ki je bilo pri uporabi v kombinaciji z insulinom večje. Telesno maso je torej treba skrbno nadzirati in pri tem upoštevati možno povezavo z zastajanjem tekočin, ki je lahko povezano s srčnim popuščanjem.

Anemija

Zdravljenje z rosiglitazonom je povezano z od odmerka odvisnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina. Pri bolnikih, ki imajo že pred začetkom zdravljenja nizke koncentracije hemoglobina, zdravljenje z zdravilom AVANDAMET poveča tveganje za anemijo.

Hipoglikemija

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom lahko obstaja tveganje za pojav od odmerka odvisne hipoglikemije. Bolnika bo morda treba skrbno nadzirati, odmerek sočasno vzete zdravilne učinkovine pa zmanjšati.

Kirurgija

Ker AVANDAMET vsebuje metforminijev klorid, je potrebno zdravljenje prekiniti 48 ur pred načrtovanim operativnim posegom v splošni anesteziji, z njim pa običajno ne smemo nadaljevati prej kot v 48 urah po posegu.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev med radiološkimi preiskavami lahko povzroči odpoved ledvic. Zaradi vsebnosti zdravilne učinkovine metformin je potrebno AVANDAMET ukiniti pred preiskavo ali v času preiskav, ponovno pa se sme uvesti šele po 48 urah in le v primeru, da je bilo pri ponovnem vrednotenju ugotovljeno normalno delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolezni kosti

Dolgoročne študije kažejo večjo pojavnost zlomov kosti pri osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo rosiglitazon (glejte poglavje 4.8). Večina zlomov se je zgodila na zgornjih udih in distalnih delih spodnjih udov. Pri ženskah so to večjo pojavnost opazili po prvem letu zdravljenja, ohranila pa se je tudi med dolgotrajnim zdravljenjem. Pri zdravljenju je treba upoštevati tveganje za pojav zloma, še posebej pri bolnicah, ki se zdravijo z rosiglitazonom.

Drugi previdnostni ukrepi

V kliničnih študijah so rosiglitazon dajali ženskam pred menopavzo. Čeprav so v predkliničnih raziskavah občasno opazili hormonsko neravnovesje (glejte poglavje 5.3), niso opazili značilnih neželenih učinkov, ki bi bili povezani z menstrualnimi motnjami. Kot posledica izboljšane senzitivnosti na insulin lahko pride do ponovne ovulacije pri bolnicah, pri katerih se je ovulacija zaradi rezistence na insulin prekinila. Bolnice se morajo zavedati tveganja za nosečnost (glejte poglavje 4.6).

V primeru sočasnega dajanja zaviralcev CYP2C8 (npr. gemfibrozil) ali induktorjev CYP2C8 (npr. rifampicin) in zdravila AVANDAMET je slednjega, zaradi učinka na farmakokinetiko rosiglitazona, potrebno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5). Zdravilo AVANDAMET je treba uporabljati previdno tudi med sočasnim dajanjem kationskih zdravilnih učinkovin, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. cimetidin), in sicer zaradi učinka na farmakokinetiko metformina (glejte poglavje 4.5). Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzorovati. Potrebno je razmisliti o prilagoditvi odmerka zdravila AVANDAMET znotraj priporočenega odmerjanja ali o spremembah pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Vsi bolniki morajo nadaljevati z dieto, obroki z ogljikovimi hidrati morajo biti razdeljeni skozi ves dan. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati z nizko energijsko dieto.

Redno je potrebno opravljati običajne laboratorijske teste za sladkorno bolezen.

AVANDAMET tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije o interakcijah za AVANDAMET niso bile narejene, vendar pri bolnikih v kliničnih raziskavah in v splošni klinični uporabi sočasna uporaba zdravilnih učinkovin ni povzročila nobenih nepričakovanih interakcij. Sledeče navedbe osvetljujejo dostopne podatke o individualnih zdravilnih učinkovinah (rosiglitazonu in metforminu).

Ker je v zdravilu AVANDAMET zdravilna učinkovina metformin, obstaja pri akutni zastrupitvi z alkoholom (še posebno v primerih stradanja, podhranjenosti ali jetrne insuficience) povečana nevarnost laktacidoze (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravilom, ki vsebujejo alkohol, se je potrebno izogibati.

Zaradi kompeticije za ledvične tubulne transportne sisteme se lahko med kationskimi zdravilnimi učinkovinami, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. cimetidin) in metforminom pojavi medsebojno delovanje. Študija v katero je bilo vključenih sedem zdravih prostovoljcev je pokazala, da sta se, pri dajanju cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan, sistemska izpostavljenost (AUC) metforminu in $C_{\max}$ metformina povečali, in sicer AUC za 50 %, $C_{\max}$ pa za 81 %. Pri sočasnem dajanju kationskih zdravilnih učinkovin, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo je torej treba skrbno nadzirati urejenost glikemije, skrbeti za prilagoditev odmerka znotraj priporočenega odmernega intervala in razmisliti o morebitnih spremembah pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Študije *in vitro* so pokazale, da se rosiglitazon pretežno presnavlja s CYP2C8, medtem ko je CYP2C9 zanj le manj pomembna presnovna pot.

Sočasno dajanje rosiglitazona in gemfibrozila (zaviralca CYP2C8) je posledično za dvakrat povečalo koncentracije rosiglitazona v plazmi. Ker obstaja možnost večjega tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda potrebno odmerke rosiglitazona zmanjšati. Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Sočasno dajanje rosiglitazona in rifampicina (induktorja CYP2C8) je posledično za 66 % zmanjšalo koncentracije rosiglitazona v plazmi. Možnosti, da lahko tudi drugi induktorji (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) vplivajo na izpostavljenost rosiglitazonu ne moremo izključiti. Odmerek rosiglitazona bo morda potrebno povečati. Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih interakcij s substrati ali z zaviralci CYP2C9 ni pričakovati.

Sočasno dajanje rosiglitazona s peroralnima antidiabetikoma glibenklamidom in akarbozo ni povzročilo nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Pri sočasnem jemanju digoksina, substrata za CYP2C9 varfarina, substrata za CYP3A4 nifedipina, etinilestradiola ali noretindrona z rosiglitazonom niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči odpoved ledvic, posledično kopičenje metformina in tveganje za laktacidozo. Metformin je potrebno ukiniti pred preiskavo ali v času preiskav, ponovno pa se sme uvesti šele po 48 urah in le v primeru, da je bilo pri ponovnem vrednotenju ugotovljeno normalno delovanje ledvic.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), agonisti β_2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. O slednjem je potrebno bolnika informirati, potrebno pa je tudi pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, odmerke antidiabetikov prilagodimo bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

ACE inhibitorji lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Če je potrebno, odmerke antidiabetikov prilagodimo bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Predklinični ali klinični podatki o uporabi zdravila AVANDAMET med nosečnostjo ali dojenjem niso na voljo.

Poročali so, da rosiglitazon prehaja preko človeške placente in se ga lahko dokaže v tkivih ploda. O uporabi rosiglitazona pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kakšno je potencialno tveganje za človeka, ni znano.

AVANDAMET se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če bolnice želijo zanositi ali če pride do nosečnosti, je potrebno zdravljenje z zdravilom AVANDAMET prekiniti, razen v primerih, ko pričakovana korist za mater pretehta nad potencialno nevarnostjo za plod.

Tako rosiglitazon kot metformin so zasledili v mleku poskusnih živali. Ni znano, če ima dojenje za posledico izpostavljenost dojenčka zdravilu. AVANDAMET se torej ne sme uporabljati pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

AVANDAMET nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki vsake od sestavin zdravila AVANDAMET. Neželeni učinek kombinacije fiksnega odmerka je naveden le, če pri posamezni sestavini zdravila AVANDAMET ni bil ugotovljen, oziroma je bila njegova pogostnost večja od pogostnosti pri posamezni sestavini.

V nadaljevanju so neželeni učinki za vsakega od režimov zdravljenja navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je kategorija pogostnosti odraz višjega odmerka rosiglitazona. V kategorijah pogostnosti niso upoštevani drugi dejavniki, vključno z različnim časom trajanja študij, predhodnim stanjem bolnikov in njihovimi značilnostmi ob izhodišču. Na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj določene kategorije pojavnosti neželenih učinkov morda ne odražajo pogostnosti neželenih dogodkov, ki se lahko pojavijo med običajno klinično prakso. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$ vključno s posameznimi primeri).

AVANDAMET

Podatki iz dvojno slepih študij potrjujejo, da je varnostni profil sočasne uporabe rosiglitazona in metformina podoben skupnemu profilu neželenih učinkov obeh posameznih zdravil. Podatki o uporabi zdravila AVANDAMET so tudi v skladu s tem skupnim profilom neželenih učinkov.

Podatki iz kliničnega preskušanja (dodajanje insulina k že vpeljanemu zdravljenju z zdravilom AVANDAMET)

V eni študiji ($n=322$), v kateri je bilo bolnikom, ki so se zdravili z zdravilom AVANDAMET, uvedeno še zdravljenje z insulinom, niso opazili novih neželenih dogodkov, ki bi bili pogostejši od že ugotovljenih, bodisi za zdravilo AVANDAMET bodisi za kombinirano zdravljenje z rosiglitazonom.

Vendar pa pri uporabi zdravila AVANDAMET v kombinaciji z insulinom obstaja večje tveganje tako za pojav neželenih dogodkov povezanih z zastajanjem tekočine, kot za pojav hipoglikemije.

Rosiglitazon

Podatki iz kliničnih preskušanj

V nadaljevanju so neželeni učinki za vsakega od režimov zdravljenja navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je kategorija pogostnosti odraz višjega odmerka rosiglitazona. V kategorijah pogostnosti niso upoštevani drugi dejavniki, vključno z različnim trajanjem študij, prejšnjimi stanji bolnikov in njihovimi značilnostmi ob izhodišču.

Preglednica 1 navaja neželene učinke, ugotovljene s pregledom kliničnih preskušanj, ki so zajela več kot 5.000 bolnikov, zdravljenih z rosiglitazonom. Za režim zdravljenja z rosiglitazonom kot samostojnim zdravilom so neželeni učinki v preglednici, znotraj vsakega organskega sistema,

navedeni po padajoči pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj rosiglitazona

Neželen učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na režim zdravljenja		
	Rosiglitazon kot samostojno zdravilo	Rosiglitazon z metforminom	Rosiglitazon z metforminom in sulfonilsečnino
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
granulocitopenija			Pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
hiperholesterolemija ¹	Pogosti	Pogosti	Pogosti
hipertrigliceridemija	Pogosti		
hiperlipemija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
povečanje telesne mase	Pogosti	Pogosti	Pogosti
povečanje apetita	Pogosti		
hipoglikemija		Pogosti	Zelo pogosti
Bolezni živčevja			
omotica*		Pogosti	
glavobol*			Pogosti
Srčne bolezni			
srčno popuščanje ²		Pogosti	Pogosti
srčna ishemija ^{3*}	Pogosti	Pogosti	Pogosti
Bolezni prebavil			
obstipacija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
zlomi kosti ⁴	Pogosti	Pogosti	
mialgija*			Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem	Pogosti	Pogosti	Zelo pogosti

*Kategorija pogostnosti glede na osnovno pojavnost teh dogodkov, kot izhaja iz podatkov kliničnih preskušanj pri skupinah s placebom, je 'pogosti'.

¹ O hiperholesterolemiji so poročali pri do 5,3 % bolnikov, ki so se zdravili z rosiglitazonom (samostojno zdravljenje, peroralno zdravljenje z dvema ali tremi zdravili). Povečane vrednosti skupnega holesterola so bile povezane s povečanjem obeh, LDLc in HDLc, razmerje skupni holesterol proti HDLc pa je ostalo nespremenjeno ali pa se je med dolgotrajnimi študijami izboljšalo. Povišanja so bila, gledano v celoti, blaga do zmerna in zaradi njih običajno zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

² Če so rosiglitazon dodali k režimu zdravljenja s sulfonilsečnino (bodisi pri zdravljenju z dvema zdraviloma bodisi pri zdravljenju s tremi zdravili), so opazili večjo pojavnost srčnega popuščanja, ki je bila pri 8 mg odmerku rosiglitazona večja kot pri 4 mg odmerku (skupni dnevni odmerki). V obsežni dvojno slepi študiji pri peroralnem zdravljenju s tremi zdravili je bila incidenca srčnega popuščanja 1,4 %, pri režimu zdravljenja z dvema zdraviloma (metformin in sulfonilsečnina) pa 0,4 %. Pri

kombiniranem zdravljenju z insulinom (rosiglitazon, dodan k že vpeljanemu zdravljenju z insulinom) je bila incidenca srčnega popuščanja 2,4 %, pri zdravljenju z insulinom samim pa 1,1 %.

Pri s placebom nadzorovanem enoletnem preskušanju pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred I-II) se je poslabšanje ali možno poslabšanje srčnega popuščanja pojavilo pri 6,4 % bolnikov, ki so prejeli rosiglitazon in 3,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

³ Pri retrospektivni analizi podatkov iz 42 združenih kratkotrajnih kliničnih študij je bila celotna pojavnost dogodkov, tipično povezanih s srčno ishemijo, višja pri režimih zdravljenja z rosiglitazonom (2,00%) kot pri primerjalni kombinaciji učinkovine in placeba (1,53%) [razmerje ogroženosti 1,30 (95 % interval zaupanja (IZ) 1,004-1,69)]. Pri bolnikih, ki so se že zdravili z insulinom, in bolnikih, ki so prejeli nitrate zaradi znane ishemične bolezni srca, se je to tveganje po dodatni uvedbi rosiglitazona povečalo. Posodobitev te retrospektivne analize je vključila 10 dodatnih študij, ki so izpolnjevale merila za vključitev, a niso bile na voljo v času prve analize. Ta posodobitev je pokazala, da se celotna incidenca dogodkov, tipično povezanih s srčno ishemijo pri bolnikih, ki so prejeli rosiglitazon (2,21 %) ni statistično značilno razlikovala od incidence pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno učinkovino ali placebo (2,08 %) [razmerje ogroženosti 1,098 (95 % IZ 0,809-1,354)]. V prospektivni študiji kardiovaskularnih izidov (povprečno spremljanje 5,5 leta) so bili dogodki primarne končne točke - kardiovaskularna smrt ali hospitalizacija - z rosiglitazonom zabeleženi podobno kot s primerjalnimi učinkovinami [razmerje ogroženosti 0,99 (95 % IZ 0,85-1,16)]. Dve drugi dolgoročni prospektivni randomizirani, kontrolirani klinični preskušnji (9.620 bolnikov, trajanje študije > 3 leta v vsaki študiji), ki sta primerjali rosiglitazon in nekatere druge odobrene peroralne antidiabetike ali placebo, nista potrdili ali izključili možnega tveganja srčne ishemije. Razpoložljivi podatki v celoti ne omogočajo dokončnega sklepa o tveganju srčne ishemije.

⁴ Dolgoročne študije kažejo večjo incidenco zlomov kosti pri osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo rosiglitazon. V študiji monoterapije je bila incidenca pri ženskah, ki so jemle rosiglitazon, 9,3 % (2,7 bolnice na 100 bolnikov-let) v primerjavi s 5,1 % (1,5 bolnice na 100 bolnikov-let) za metformin in s 3,5 % (1,3 bolnice na 100 bolnikov-let) za glibenklamid. V drugi dolgoročni študiji so ugotovili večjo incidenco zlomov kosti pri preiskovancih v kombinirani skupini z rosiglitazonom kot v skupini s primerjalno učinkovino [8,3 % v prim. s 5,3 %, razmerje tveganj 1,57 (95 % IZ 1,26-1,97)]. Tveganje zlomov je bilo pri ženskah v primerjavi s kontrolnimi osebami večje [11,5 % v primerjavi s 6,3 %, razmerje tveganj 1,82 (95 % IZ 1,37-2,41)] kot pri moških v primerjavi s kontrolnimi osebami (5,3 % v primerjavi s 4,3 %, razmerje tveganj 1,23 (95 % IZ 0,85-1,77)]. Potrebni so dodatni podatki, da bi ugotovili, ali po dolgotrajnem spremljanju obstaja tudi večje tveganje zlomov pri moških. Večina zlomov je bila zabeležena na zgornjih udih in distalnih delih spodnjih udov (glejte poglavje 4.4). V dvojno slepih kliničnih preskušanjih rosiglitazona je bila pojavnost zvišanja vrednosti ALT nad trikratno vrednost zgornje meje normalne vrednosti enaka kot pri placebo (0,2 %) in manjša kot pri primerjalnih učinkovinah (0,5 % metformin/sulfonilsečnine). Incidenca vseh neželenih učinkov, povezanih z jetri in biliarnim sistemom je bila < 1,5 % v vseh skupinah in podobna kot pri placebo.

Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

Po pridobitvi dovoljenja za uporabo rosiglitazona so poleg neželenih učinkov, odkritih med kliničnimi preskušnji poročali še o neželenih učinkih, ki so navedene v preglednici 2.

Peglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov na osnovi podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet rosiglitazona

Neželen učinek	Pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	
hitro in prekomerno povečanje telesne mase	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema (glejte Bolezni kože in podkožja)	
anafilaktična reakcija	Zelo redki
Očesne bolezni	
edem makule	Redki
Srčne bolezni	
kongestivno srčno popuščanje/pljučni edem	Redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
disfunkcija jeter, ki se prvenstveno kaže s povišanjem vrednosti jetrnih encimov ⁵	Redki
Bolezni kože in podkožja (glejte Bolezni imunskega sistema)	
angioedem	Zelo redki
kožne reakcije (npr. urtikarija, srbenje, izpuščaj)	Zelo redki

⁵ Poročali so o redkih primerih zvišanja vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularni disfunkciji. V zelo redkih primerih so poročali tudi o smrtnih izidih.

Metformin

Podatki iz kliničnih preskušanj in podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki glede na organski sistem in kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti temeljijo na podatkih povzetka glavnih značilnosti zdravila za metformin, ki je na voljo v Evropski uniji.

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov metformina na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj in podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet

Neželen učinek	Pogostnost
Bolezni prebavil	
prebavni simptomi ⁶	Zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
laktacidoza	Zelo redki
pomanjkanje vitamina B12 ⁷	Zelo redki
Bolezni živčevja	
okus po kovini	Pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
motnje v delovanju jeter	Zelo redki
hepatitis	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	
urtikarija	Zelo redki
rdečina	Zelo redki
srbenje	Zelo redki

⁶ Prebavni simptomi, kot so navzea, bruhanje, driska, abdominalne bolečine in izguba apetita so se najpogosteje pojavili ob začetku zdravljenja in so v večini primerov minili spontano.

⁷ Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂, kar ima zelo redko lahko za posledico klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloblastna anemija).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki glede prevelikega odmerjanja zdravila AVANDAMET niso na voljo.

Na voljo pa so omejeni podatki glede prevelikega odmerjanja rosiglitazona pri ljudeh. V kliničnih študijah, kjer so prostovoljcem dajali v enkratnih peroralnih odmerkih do 20 mg rosiglitazona, so le-te prostovoljci dobro prenašali.

Znatno preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko vodi do laktacidoze, ki pa je nujni primer in se mora zdraviti hospitalno.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga pač zahteva klinično stanje bolnika. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa, a ker je vezava rosiglitazona na proteine zelo močna, se ta s hemodializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije bigvanidnih in sulfonamidnih antidiabetikov, Oznaka ATC: A10BD03

Zdravilo AVANDAMET je kombinacija dveh antihiperglikemičnih zdravilnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno pa je izboljšanju urejenosti glikemije pri

bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2: rosiglitazonijevega maleata iz skupine tiazolidindionov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov. Tiazolidindioni primarno zmanjšujejo insulinsko rezistenco, bigvanidi pa zmanjšujejo endogeno produkcijo glukoze v jetrih.

Rosiglitazon

Rosiglitazon je selektiven agonist za nuklearni receptor PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) in sodi v tiazolidindionsko skupino antidiabetikov. Koncentracijo glukoze v krvi zmanjšuje tako, da zmanjšuje insulinsko rezistenco v adipoznem tkivu, skeletni miškulaturi in v jetrih.

Antihiperglikemično delovanje rosiglitazona so dokazali na vrsti živalskih modelov s sladkorno boleznijo tipa 2. Poleg tega je rosiglitazon pri živalskih modelih s sladkorno boleznijo tipa 2 ohranjal tudi delovanje β -celic, kar dokazuje zvečanje mase pankreasnih otočkov in vsebnosti insulina, ter preprečeval nastanek očitne hiperglikemije. Rosiglitazon pri miših in podganah ni spodbujal izločanja insulina iz trebušne slinavke ali sprožil hipoglikemije. Glavni metabolit (parahidroksisulfat) z močno afiniteto do topnega humanega PPAR γ je v raziskavi, ki je preučevala toleranco za glukozo pri debelih miših, izkazal sorazmerno visoko učinkovitost. Klinični pomen teh opažanj še ni v celoti pojasnjen.

V kliničnih preskušanjih so se učinki zniževanja ravni krvnega sladkorja zaradi rosiglitazona razvijali postopno, največje znižanje vsebnosti glukoze v plazmi, merjeno na tešče (FPG), se je pokazalo po približno 8 tednih zdravljenja. Izboljšana urejenost glikemije je povezana z zmanjšanjem koncentracije glukoze tako na tešče kot po jedi.

Rosiglitazon so povezovali s povečevanjem telesne mase. V raziskavah mehanizma delovanja se je pokazalo, da je prišlo do povečevanja telesne mase predvsem na račun povečevanja podkožnega maščevja ob zmanjševanju visceralne in intrahepatične maščobe.

V skladu z mehanizmom delovanja je rosiglitazon v kombinaciji z metforminom zmanjšal insulinsko rezistenco in izboljšal delovanje β -celic pankreasa. Izboljšana urejenost glikemije je bila povezana tudi z značilnim znižanjem prostih maščobnih kislin. Zaradi različnih, vendar komplementarnih mehanizmov delovanja ima kombinirano zdravljenje z rosiglitazonom in metforminom za posledico aditiven učinek na glikemičen nadzor.

V študijah, ki niso trajale več kot tri leta, je rosiglitazon, ki so ga dajali enkrat ali dvakrat dnevno v sklopu peroralnega zdravljenja z dvema zdraviloma skupaj z metforminom, povzročil dolgotrajno izboljšanje glikemičnega nadzora (FPG in HbA1c). Pri debelih bolnikih je bil učinek zniževanja glukoze še izrazitejši. Raziskave izidov zdravljenja z rosiglitazonom še niso končane, zato dolgoročna korist zaradi izboljšane glikemičnega nadzora še ni dokazana.

Pri 197 otrocih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 je bilo izvedeno 24-tedensko z učinkovino nadzorovano klinično preskušanje (rosiglitazon do 8 mg na dan ali metformin do 2.000 mg na dan). Izboljšanje vrednosti HbA1c v primerjavi z izhodiščem je doseglo statistični pomen le v skupini, ki je prejela metformin. Enakovrednosti rosiglitazona metforminu ni bilo mogoče dokazati. V primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pri otrocih pri zdravljenju z rosiglitazonom niso zaznali dodatnih težav z varnostjo. Podatki o dolgoročni učinkovitosti in varnosti pri otrocih niso na voljo.

Preskušanje ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) je bilo multicentrično, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje s 4- do 6-letnim zdravljenjem (mediano trajanje zdravljenja: 4 leta). V tem preskušanju so rosiglitazon v odmerkih 4 do 8 mg/dan primerjali z metforminom (500 mg do 2000 mg/dan) in glibenklamidom (2,5 do 15 mg/dan) pri 4351 preiskovancih z nedavno odkrito (≤ 3 leta) sladkorno boleznijo tipa 2, ki pred tem še niso dobivali zdravil. Med študijo (do 72 mesecev zdravljenja) je zdravljenje z rosiglitazonom statistično značilno zmanjšalo tveganje odpovedi monoterapije (glukoza v plazmi na tešče $> 10,0$ mmol/l) za 63 % v primerjavi z glibenklamidom (razmerje ogroženosti 0,37, interval zaupanja 0,30-0,45) in za 32 % v primerjavi z metforminom (razmerje ogroženosti 0,68, interval zaupanja 0,55-0,85). To pomeni kumulativno incidenco neuspeha zdravljenja 10,3 % z rosiglitazonom, 14,8 % z metforminom in 23,3 % z glibenklamidom. Zaradi drugih razlogov, ne zaradi neuspeha monoterapije, se je v celoti umaknilo 43 % preiskovancev v

skupini z rosiglitazonom, 47 % v skupini z glibenklamidom in 42 % v skupini z metforminom. Vpliv teh izsledkov na napredovanje bolezni ali na mikrovaskularne oz. makrovaskularne izide ni bil potrjen (glejte poglavje 4.8). V tej študiji so se opaženi neželeni učinki skladali z znanimi značilnostmi neželenih učinkov posameznih zdravil, vključno s stalnim povečanjem telesne mase med uporabo rosiglitazona. Dodatno so pri ženskah med uporabo rosiglitazona opazili večjo incidenco zlomov kosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preskušanje RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) je bilo velika (4.447 preiskovancev), odprta prospektivna kontrolirana študija (povprečno spremljanje 5,5 leta), v kateri so bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejeno z metforminom ali sulfonilsečnino, randomizirali na dodatek rosiglitazona ali metformina ali sulfonilsečnine. Sladkorna bolezen je pri teh bolnikih v povprečju trajala približno 7 let. Vnaprej določena primarna končna točka je bila kardiovaskularna hospitalizacija (ki je vključevala sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja) ali kardiovaskularna smrt. Povprečne odmerke na koncu randomiziranega zdravljenja prikazuje naslednjapreglednica:

Randomizirano zdravljenje†	Povprečni odmerek (std. odklon) na koncu randomiziranega zdravljenja
Rosiglitazon (bodisi SS bodisi metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilsečnina (osnova: metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (osnova: sulfonilsečnina)	1995,5 (682,6) mg

*Podobni relativno učinkoviti odmerki (tj. približno pol največjega odmerka) za druge sulfonilsečnine (glibenklamid in gliklazid).

† Bolniki, ki so jemali v skladu z randomizacijo dodeljena zdravila v kombinaciji z ustreznim osnovnim zdravljenjem in so imeli podatke, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti.

Ugotovili niso nobene razlike v številu presojenih dogodkov primarne končne točke za rosiglitazon (321/2220) v primerjavi s primerjalno učinkovino (323/2227) (razmerje ogroženost 0,99, 95 % IZ 0,85-1,16), s čimer je izpolnjeno vnaprej opredeljeno merilo neinferiornosti 1,20 (p za neinferiornost = 0,02). Razmerja ogroženosti in intervali zaupanja za sekundarne končne točke so bili: smrt zaradi vseh vzrokov (razmerje ogroženosti 0,86, IZ 0,68-1,08), hudi srčni neželeni učinki ("MACE": Major Adverse Cardiac Events - kardiovaskularna smrt, akutni miokardni infarkt, možganska kap) (razmerje ogroženosti 0,93, IZ 0,74-1,15), kardiovaskularna smrt (razmerje ogroženosti 0,84, IZ 0,59-1,18), akutni miokardni infarkt (razmerje ogroženosti 1,14, IZ 0,80-1,63) in možganska kap (razmerje ogroženosti 0,72, IZ 0,49-1,06). V podštudiji dvotirno zdravljenje z dodanim rosiglitazonom po 18 mesecih ni bilo inferiorno kombinaciji sulfonilsečnine in metformina za znižanje HbA1c. V končni analizi po 5 letih so med uporabo randomiziranega dvotirnega kombiniranega zdravljenja pri bolnikih z rosiglitazonom dodanim metforminu ugotovili korigirano povprečno znižanje HbA1c v primerjavi z izhodiščem za 0,14 %, pri bolnikih s sulfonilsečnino dodano metforminu pa zvišanje za 0,17 % (p < 0,0001 za razliko med zdravljenji). Pri bolnikih, ki so jemali rosiglitazon dodan sulfonilsečnini, so ugotovili korigirano povprečno znižanje HbA1c za 0,24 %, pri bolnikih, ki so jemali metformin dodan sulfonilsečnini, pa znižanje za 0,10 % (p = 0,0083 za razliko med zdravljenji). Med zdravljenji, ki so vključevala rosiglitazon, so v primerjavi s primerjalno učinkovino ugotovili značilno več srčnega popuščanja (s smrtnim izidom ali brez njega) (razmerje ogroženosti 2,10, IZ 1,35-3,27) in zlomov kosti (razmerje tveganj 1,57, IZ 1,26-1,97) (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V celoti je v obdobju spremljanja kardiovaskularnih dogodkov izstopilo 564 bolnikov, 12,3 % tistih z rosiglitazonom in 13 % kontrolnih; to pomeni 7,2 % izgubljenih bolnikov-let spremljanja kardiovaskularnih dogodkov in 2,0 % izgubljenih bolnikov-let za spremljanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ne stimulira sekrecije insulina in potemtakem ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da inhibira glukoneogenezo in glikogenolizo;

- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen sintazo.

Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih tipov membranskih transporterjev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

Neodvisno od učinkovanja na glikemijo ima metformin pri ljudeh ugoden vpliv na presnovo lipidov. Slednje je bilo dokazano v kontroliranih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih raziskavah z uporabo terapevtskih odmerkov: metformin znižuje skupni holesterol, LDL-holesterol in raven trigliceridov.

Prospektivne randomizirane študije (UKPDS) ugotavljajo dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s čezmerno telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, kažejo:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katero koli s sladkorno boleznijo povezano komplikacijo v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnikov letno), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano zgolj dieto (43,3 primerov/1.000 bolnikov letno), $p = 0,0023$ ter v primerjavi s skupino, ki se je kombinirano zdravila s sulfonilsečnino, in skupino, ki je imela monoterapijo z insulinom (40,1 primerov/1.000 bolnikov letno), $p = 0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin – 7,5 primerov/1.000 bolnikov letno, samo dieta – 12,7 primerov/1.000 bolnikov letno, $p = 0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin – 13,5 primerov/1.000 bolnikov letno, samo dieta – 20,6 primerov/1000 bolnikov letno ($p = 0,011$), v primerjavi s skupinama s kombiniranim zdravljenjem s sulfonilsečnino in monoterapijo z insulinom – 18,9 primerov/1.000 bolnikov letno ($p = 0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin – 11 primerov/1.000 bolnikov letno, dieta sama – 18 primerov/1.000 bolnikov letno ($p = 0,01$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

AVANDAMET

Absorpcija

Značilnost absorpcije rosiglitazona in metformina v zdravilu AVANDAMET se statistično značilno ne razlikuje od posamičnih absorpcij rosiglitazonijevega maleata in metforminijevega klorida.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali AVANDAMET, hrana ni vplivala na AUC rosiglitazona ali metformina. Po obroku je bila C_{max} nižja (22 % za rosiglitazon in 15 % za metformin) in t_{max} zakasnen (za približno 1,5 ure pri rosiglitazonu in za 0,5 ure pri metforminu). Takšen vpliv hrane se ne šteje za klinično pomembnega.

Sledeče ugotovitve pojasnjujejo farmakokinetične lastnosti individualnih zdravilnih učinkovin v zdravilu AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost rosiglitazona po zaužitju tako 4 mg kot 8 mg peroralnega odmerka znaša približno 99 %. Rosiglitazon doseže najvišjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po zaužitju. Plazemske koncentracije zdravila so glede na razpoložljivo terapevtsko paleto približno sorazmerne z velikostjo odmerka.

Če se rosiglitazon zaužije s hrano, ne pride do spremembe celotne izpostavljenosti organizma (AUC), čeprav so v primerjavi z zaužitjem na tešče opazili manjše zmanjšanje C_{max} (za približno 20 do 28 %) in zakasnitev t_{max} (za približno 1,75 ure). Te majhne spremembe niso klinično pomembne in

potemtakem ni potrebno jemati rosiglitazona v posebej določenem času glede na obroke. Zvišanje želodčne pH-vrednosti ne vpliva na absorpcijo rosiglitazona.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih je volumen porazdelitve rosiglitazona znašal približno 14 litrov. Stopnja vezave rosiglitazona na plazemske proteine je visoka (približno 99,8 %) in nanjo ne vplivata koncentracija zdravila ali bolnikova starost. Stopnja vezave glavnega metabolita (parahidroksisulfata) na proteine je zelo visoka (> 99,99 %).

Presnova

Presnova rosiglitazona je zelo obsežna, saj se nobena začetna sestavina ne izloči v nespremenjeni obliki. Glavni presnovni poti sta N-demetilacija in hidroksilacija, ki jima sledi konjugacija s sulfatom in z glukuronsko kislino. Prispevek glavnega metabolita (parahidroksisulfata) k celotnemu antihiperglikemičnemu delovanju rosiglitazona pri človeku še niso dodobra pojasnili in ni izključeno, da morda tudi ta metabolit prispeva k delovanju. Kljub temu to ne vzbuja nikakršnih skrbi za varnost ciljnih ali posebnih skupin bolnikov, saj je oslajeno delovanje jeter kontraindikacija, klinične raziskave III. faze pa so vključevale znatno število starostnikov in bolnikov z blago do zmerno oslajenim delovanjem ledvic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se rosiglitazon pretežno presnavlja s pomočjo CYP2C8, malenkostno pa pripomore tudi CYP2C9.

Ker z rosiglitazonom ne pride do znatne *in vitro* inhibicije CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ali 4A, obstaja le majhna verjetnost pojava značilnih presnovnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo našteti encimi P450. Rosiglitazon je *in vitro* pokazal zmerno inhibicijo CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) in majhno inhibicijo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (glejte poglavje 4.5). Studija *in vivo* je o interakcijah z varfarinom pokazala, da rosiglitazon *in vivo* s substrati CYP2C2 medsebojno ne učinkuje.

Izločanje

Celoten očistek rosiglitazona iz plazme znaša okoli 3 l/uro, končna razpolovna doba izločanja rosiglitazona pa je približno 3 do 4 ure. Ni dokazov o tem, da bi se rosiglitazon zaradi uživanja enkrat ali dvakrat dnevno nepričakovano kopičil v telesu. Glavna pot izločanja je z urinom, s katerim se izloči približno dve tretjini zaužitega odmerka, medtem ko izločanje s fecesem predstavlja približno 25 % zaužitega odmerka. Od količine zdravila, ki se izloči s sečem in z blatom, ga nič ne ostane v nespremenjeni obliki. Končna razpolovna doba radioaktivno označenega zdravila znaša približno 130 ur, kar priča o tem, da je izločanje presnovkov zelo počasno. Pri večkratnem jemanju odmerkov je pričakovati kopičenje metabolitov v plazmi, še posebno kopičenje glavnega metabolita (parahidroksisulfata), za katerega se pričakuje 8-kratna akumulacija.

Posebne skupine bolnikov

Spol: Pri preučevanju farmakokinetike znotraj posameznih skupin bolnikov ni bilo opaznih razlik med farmakokinetičnimi lastnostmi rosiglitazona pri moških in ženskah.

Starostniki: Pri preučevanju farmakokinetike znotraj posameznih skupin bolnikov niso opazili, da bi starost kakor koli pomembneje vplivala na farmakokinetiko rosiglitazona.

Otroci in mladostniki: Populacijska farmakokinetična analiza pri 96 otrocih, starih od 10 do 18 let in težkih od 35 do 178 kg je pokazala, da je srednji navidezni očistek (CL/F) pri otrocih podoben kot pri odraslih. Pri posameznem otroku je bil navidezni očistek v istem razponu kot podatki za posameznega odraslega bolnika. Navidezni očistek pri otrocih dozdnevno ni odvisen od starosti, vendar pa se večja s telesno maso.

Oslajeno delovanje jeter: Pri bolnikih s cirozo in z zmerno oslajenim delovanjem jeter (Child-Pugh B) sta bili C_{max} in AUC nevezane učinkovine 2- do 3-krat višji kot pri zdravih osebah. Razlike med posamezniki so bile zelo velike, AUC nevezane učinkovine se je razlikoval tudi do 7-krat.

Insuficienca ledvic: Pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic ali v zadnjem stadiju ledvične bolezni in s kronično dializo niso zasledili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rosiglitazona.

Metformin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku metformina je $t_{\max}$ dosežen v 2,5 urah. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500 mg tablete metformina približno 50 do 60 %. Po peroralno vzetem odmerku je v fecesu odkrit neabsorbiran delež znašal 20 do 30 %.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvideva se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na splošno pa je manjša od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, celo pri največjih dovoljenih odmerkih, maksimalna koncentracija metformina v plazmi ($C_{\max}$) ni presegla 4 µg/ml.

Hrana zmanjša obseg in rahlo zakasni absorpcijo metformina. Po dajanju odmerka 850 mg je bila opažena za 40 % manjša največja plazemska koncentracija, za 25 % zmanjšana AUC in 35-minutno podaljšanje pri doseganju največje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša kot največja koncentracija v plazmi, pojavita pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se giblje med 63 in 276 litri.

Presnova

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Metabolitov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže na izločanje metformina z glomerularno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bila končna razpolovna doba izločanja približno 6,5 ur. V primeru oslabiljene funkcijske sposobnosti ledvic se ledvični očistek zmanjša v sorazmerju s kreatininskim in tako se razpolovna doba izločanja podaljša, kar vodi v zvečanje vrednosti metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu AVANDAMET na živalih niso bile narejene. Sledeči podatki so bili ugotovljeni pri posamičnih raziskavah rosiglitazona ali metformina.

Rosiglitazon

Neželeni učinki, ki so bili opaženi pri raziskavah na živalih in bi utegnili imeti posledice za klinično uporabo zdravila, so naslednji: porast volumna plazme, ki ga spremlja znižanje števila eritrocitov in povečanje mase srca. Opazili so tudi zvečanje mase jeter, porast plazemske ALT (samo pri psih) in zvečano količino maščobnega tkiva. O podobnih učinkih poročajo tudi pri drugih tiazolidindionih.

V študijah vplivov na sposobnosti razmnoževanja so dajanje rosiglitazona podganam v srednjem in poznejšem obdobju brejosti povezovali s smrtjo zarodka in z upočasnitvijo njegovega razvoja. Poleg tega je rosiglitazon zaviral sintezo estradiola in progesterona v jajčnikih in zmanjševal koncentracijo obeh hormonov v plazmi, kar je posledično vplivalo na estrusne/menstrualne cikle in plodnost (glejte poglavje 4.4).

Pri živalskem modelu za familiarno adenomatozno polipozo (FAP) je zdravljenje z rosiglitazonom, ki so ga dajali v 200-kratni količini farmakološko aktivnega odmerka, povečalo število tumorjev v debelem črevesu. Pomen izsledkov še ni pojasnjen. Rosiglitazon je *in vitro* pospeševal diferenciacijo in preobrat mutagenih sprememb v rakavih celicah humanega debelega črevesa. Poleg tega rosiglitazon v vrsti genotoksičnih raziskav *in vivo* in *in vitro* ni pokazal genotoksičnosti pri dveh

vrstah glodavcev, ki so jih v sklopu raziskav z rosiglitazonom spremljali vse življenje, prav tako pa niso odkrili nobenih znakov o tumorjih debelega črevesa.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu, ki se naslanjajo na običajne farmakološke raziskave o varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, kancerogenem delovanju in vplivih na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev karboksimetilškrob
hipromeloza (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
povidon (E1201)
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozorni pretisni omoti (PVC/PVdC/aluminij). Škatle z 28, 56, 112, 336 (3x112) in 360 tabletami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. oktober 2003

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 20. oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 2 mg rosiglitazona (kot rosiglitazonijev maleat) in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

Pomožne snovi:

Vsaka tableta vsebuje laktozo (približno 11 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Rumene filmsko obložene tablete z oznako "gsk" na eni strani in "2/1000" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

AVANDAMET je indiciran za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, še posebno pri bolnikih s čezmerno telesno maso:

- pri katerih ni možno vzdrževati primerne koncentracije glukoze v krvi z največjim dovoljenim peroralnim odmerkom metformina samega.
- v sklopu peroralnega zdravljenja s tremi zdravili skupaj s sulfonilsečnino pri bolnikih z nezadostno urejenostjo glikemije kljub peroralnemu zdravljenju z dvema zdraviloma, to je z metforminom in sulfonilsečnino v največjih dovoljenih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za različne režime odmerjanja je AVANDAMET na voljo v primernih jakostih.

Običajni začetni odmerek zdravila AVANDAMET je 4 mg/dan rosiglitazona in 2000 mg/dan metforminijevega klorida.

Celokupni dnevni odmerek zdravila AVANDAMET je treba dati v dveh ločenih odmerkih.

Če je potrebno močnejše uravnavanje koncentracije glukoze v krvi, se lahko po 8 tednih odmerok rosiglitazona zveča na 8 mg/dan. Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila AVANDAMET je 8 mg rosiglitazona in 2000 mg metforminijevega klorida.

Preden se bolnika preusmeri na zdravljenje z zdravilom AVANDAMET, se lahko najprej pretehta možnost uravnavanja odmerka rosiglitazona (dodajanje k optimalnemu odmerku metformina).

Če je klinično sprejemljivo, se sme razmisliti o neposredni zamenjavi iz monoterapije z metforminom na zdravljenje z zdravilom AVANDAMET.

Jemanje zdravila AVANDAMET sočasno s hrano ali neposredno po obroku lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z metforminom.

Peroralno zdravljenje s tremi zdravili (rosiglitazon, metformin in sulfonilsečnina) (glejte poglavje 4.4)

- Bolniki, ki se zdravijo z metforminom in s sulfonilsečnino: če je primerno, se zdravilo AVANDAMET lahko uvede v odmerku 4 mg/dan rosiglitazona in odmerku metformina, ki zamenja odmerek metformina, ki ga bolnik že jemlje. Pri povečanju odmerka rosiglitazona na 8 mg/dan je potrebna previdnost. Pred tem je treba opraviti ustrezen klinični pregled in oceniti bolnikovo ogroženost za pojav neželenih učinkov, povezanih z zastajanjem tekočine (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Bolniki, ki se jim uvede zdravljenje s tremi zdravili: če je primerno, lahko zdravilo AVANDAMET zamenja odmerke rosiglitazona in metformina, ki jih je bolnik že jemal.

Če je primerno, se lahko z zdravilom AVANDAMET zamenja sočasno zdravljenje z rosiglitazonom in metforminom, če se bolnik že zdravi peroralno z dvema ali tremi zdravili, da bi se tako zdravljenje poenostavilo.

Starostniki

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice in zaradi starostnega nagnjenja k zmanjšanju ledvičnega delovanja je pri starostnikih, ki jemljejo AVANDAMET, potrebno redno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z oslabljenim delovanjem ledvic

AVANDAMET se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali ledvično disfunkcijo, npr. pri moških s koncentracijo kreatinina v serumu $> 135 \mu\text{mol/l}$ ter ženskah s serumsko koncentracijo kreatinina $> 110 \mu\text{mol/l}$ in/ali z očistkom kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila AVANDAMET pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let ni priporočljiva, saj podatki o njegovi varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

AVANDAMET je kontraindiciran pri:

- preobčutljivosti za rosiglitazon, za metforminijev klorid ali za katero koli pomožno snov;
- srčnem popuščanju ali anamnezi srčnega popuščanja (klasifikacija po New York Heart Association (NYHA), stadiji I do IV)
- akutnem koronarnem sindromu (nestabilna angina pectoris, NSTEMI in STEMI) (glejte poglavje 4.4),
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki so lahko vzrok hipoksije tkiv:
 - srčno ali respiratorno popuščanje
 - nedaven miokardni infarkt
 - šok;
- oslabljenem delovanju jeter;
- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu (glejte poglavje 4.4);
- diabetični ketoacidozi ali diabetični komi;
- ledvični odpovedi ali ledvični disfunkciji, npr. koncentracija kreatinina v serumu $> 135 \mu\text{mol/l}$ pri moških ter serumsko koncentracija kreatinina $> 110 \mu\text{mol/l}$ pri ženskah in/ali očistek kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (glejte poglavje 4.4);
- akutnih stanjih, ki lahko spremenijo delovanje ledvic:
 - dehidracija
 - hude okužbe
 - šok
 - intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- dojenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, vendar resen metabolni zaplet, ki se lahko pojavi zaradi kopičenja metformina. Poročila o primerih laktacidoze pri zdravljenju z metforminom se primarno nanašajo na diabetike z napredovalo ledvično odpovedjo. Incidenca laktacidoze je možno in tudi potrebno zmanjševati z oceno drugih povezanih dejavnikov tveganja, kot so slabo nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno stradanje, čezmerno uživanje alkohola, jetrna insuficienca in katera koli stanja, povezana s hipoksijo.

Diagnoza:

Za laktacidozo so značilne acidozna dispneja, abdominalna bolečina in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostične laboratorijske ugotovitve so: znižanje pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l, zvečana anionska vrzel in zvečano razmerje laktat/piruvat. Ob sumu na metabolno acidozo je potrebno zdravljenje z zdravilom prekiniti in bolnika nemudoma hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Delovanje ledvic

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice je potrebno redno določati koncentracije kreatinina v serumu:

- vsaj enkrat letno pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic;
- vsaj dvakrat do štirikrat letno pri bolnikih, ki imajo vrednosti kreatinina v serumu na zgornji dovoljeni meji, in pri starostnikih.

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in asimptomatsko. V primerih, ko lahko pride do oslabiljenega delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi, diuretiki ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je potrebna posebna previdnost.

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Tiazolidindioni lahko povzročijo zastajanje tekočine, ki lahko poslabša ali povzroči znake ali simptome kongestivnega srčnega popuščanja. Rosiglitazon lahko povzroči od odmerka odvisno zastajanje tekočine. Od primera do primera je potrebno oceniti morebiten doprinos zastajanja tekočine v telesu k pridobivanju telesne mase, saj so o hitrem in pretiranem pridobivanju telesne mase kot znaku zastajanja tekočine v telesu poročali zelo redko. Vse bolnike, še posebej pa bolnike, ki se sočasno zdravijo z insulinom in tudi s sulfonilsečnino, bolnike pri katerih obstaja tveganje srčnega popuščanja in bolnike z zmanjšano srčno rezervo, je potrebno nadzirati glede pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z zastajanjem tekočine, vključno s povečanjem telesne mase in srčnim popuščanjem. Če pride do kakršnega koli poslabšanja v srčnem statusu, je potrebno zdravljenje z zdravilom AVANDAMET prekiniti.

Uporaba zdravila AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav zastajanja tekočine in srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.8). Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino je treba razmisliti o alternativnih oblikah zdravljenja. Pri uporabi zdravila AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino, še posebej pa v kombinaciji z insulinom, priporočamo skrben nadzor bolnika.

O srčnem popuščanju so pogosteje poročali tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. O edemih in srčnem popuščanju so pogosteje poročali tudi pri starostnikih in pri bolnikih z blago do zmerno odpovedjo ledvic. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je zaradi pomanjkljivih izkušenj pri tej starostni skupini potrebna previdnost. Ker so tako nesteroidna protivnetna zdravila kot tudi insulin in rosiglitazon povezani z zastajanjem tekočine v telesu, lahko njihovo sočasno jemanje poveča tveganje za nastanek edemov.

Kombinacija z insulinom

V kliničnih preskušanjih so pri uporabi rosiglitazona v kombinaciji z insulinom poročali o večji pojavnosti srčnega popuščanja. Tako rosiglitazon kot insulin sta povezana z zastajanjem tekočin. Pri njihovi sočasni uporabi se lahko poveča tveganje za pojav edemov in ishemično bolezen srca. Zdravljenje z insulinom se lahko k že uvedenemu zdravljenju z rosiglitazonom uvede le v izjemnih

primerih in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Ishemija miokarda

Retrospektivna analiza kumulativnih podatkov 42 kratkotrajnih kliničnih študij je pokazala, da lahko zdravljenje z rosiglitazonom spremlja večje tveganje za pojav miokardnih ishemičnih dogodkov. V celoti pa razpoložljivi podatki ne omogočajo dokončnega sklepa o tveganju za srčne (glejte poglavje 4.8). Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in/ali boleznijo perifernih arterij so pomanjkljivi. Pri teh bolnikih, še posebej pri bolnikih s simptomi ishemije miokarda, zaradi previdnosti uporabe rosiglitazona ne priporočamo.

Akutni koronarni sindrom (AKS)

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih uporabe rosiglitazona pri bolnikih z AKS niso raziskovali. Glede na možno tveganje za pojav srčnega popuščanja pri teh bolnikih, se zdravljenja z rosiglitazonom ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo akutni koronarni dogodek, oziroma je treba zdravljenje med akutno fazo prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Spremljanje delovanja jeter

V redkih primerih so v postmarketinških izkušnjah z rosiglitazonom naleteli na hepatocelularno disfunkcijo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -krat od zgornje meje normalne vrednosti) so izkušnje z rosiglitazonom omejene, zato je pred pričetkom zdravljenja z zdravilom AVANDAMET pri vseh bolnikih potrebno preveriti jetrne encime in jih nato na osnovi klinične presoje preverjati periodično. Pri bolnikih z zvišanimi osnovnimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -krat od zgornje meje normalne vrednosti) ali s katerimi koli drugimi znaki jetrnega obolenja se zdravljenje z zdravilom AVANDAMET ne sme uvesti. Če med zdravljenjem z zdravilom AVANDAMET ALT doseže vrednosti, ki so več kot 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti, je potrebno čim prej ponovno oceniti vrednosti jetrnih encimov. Če ostanejo vrednosti ALT še naprej več kot 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti, je potrebno zdravljenje prekiniti. Jetrne encime je potrebno preveriti pri katerem koli bolniku, če se pojavijo simptomi disfunkcije jeter, in sicer lahko kot nepojasnjena navzea, bruhanje, abdominalna bolečina, utrujenost, anoreksija in/ali temen urin. Dokler ne razpolagamo z rezultati laboratorijskih preiskav, je klinična presoja tista, ki vodi do odločitve o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom AVANDAMET. Če se pojavi zlatenica, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Očesne bolezni

Med spremljanjem tiazolindionov, vključno z rosiglitazonom, po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih na novo nastalega diabetičnega edema makule z zmanjšano ostrino vida ali njegovega poslabšanja. Pri številnih tovrstnih bolnikih so poročali tudi o sočasnem perifernem edemu. Neposredna povezava med uporabo rosiglitazona in edemom makule sicer ni pojasnjena, vendar pa se morajo predpisovalci zavedati, da pri bolnikih z motnjami ostrine vida obstaja možnost pojava edema makule. V takšnih primerih morajo pridobiti ustrezno mnenje okulista.

Povečevanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih z rosiglitazonom so opazili od odmerka odvisno povečevanje telesne mase, ki je bilo pri uporabi v kombinaciji z insulinom večje. Telesno maso je torej treba skrbno nadzirati in pri tem upoštevati možno povezavo z zastajanjem tekočin, ki je lahko povezano s srčnim popuščanjem.

Anemija

Zdravljenje z rosiglitazonom je povezano z od odmerka odvisnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina. Pri bolnikih, ki imajo že pred začetkom zdravljenja nizke koncentracije hemoglobina, zdravljenje z zdravilom AVANDAMET poveča tveganje za anemijo.

Hipoglikemija

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom lahko obstaja tveganje za pojav od odmerka odvisne hipoglikemije. Bolnika bo morda treba skrbno nadzirati, odmerek sočasno vzete zdravilne učinkovine pa zmanjšati.

Kirurgija

Ker AVANDAMET vsebuje metforminijev klorid, je potrebno zdravljenje prekiniti 48 ur pred načrtovanim operativnim posegom v splošni anesteziji, z njim pa običajno ne smemo nadaljevati prej kot v 48 urah po posegu.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev med radiološkimi preiskavami lahko povzroči odpoved ledvic. Zaradi vsebnosti zdravilne učinkovine metformin je potrebno AVANDAMET ukiniti pred preiskavo ali v času preiskav, ponovno pa se sme uvesti šele po 48 urah in le v primeru, da je bilo pri ponovnem vrednotenju ugotovljeno normalno delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolezni kosti

Dolgoročne študije kažejo večjo pojavnost zlomov kosti pri osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo rosiglitazon (glejte poglavje 4.8). Večina zlomov se je zgodila na zgornjih udih in distalnih delih spodnjih udov. Pri ženskah so to večjo pojavnost opazili po prvem letu zdravljenja, ohranila pa se je tudi med dolgotrajnim zdravljenjem in je med dolgotrajnim zdravljenjem. Pri zdravljenju je treba upoštevati tveganje za pojav zloma, še posebej pri bolnicah, ki se zdravijo z rosiglitazonom.

Drugi previdnostni ukrepi

V kliničnih študijah so rosiglitazon dajali ženskam pred menopavzo. Čeprav so v predkliničnih raziskavah občasno opazili hormonsko neravnovesje (glejte poglavje 5.3), niso opazili značilnih neželenih učinkov, ki bi bili povezani z menstrualnimi motnjami. Kot posledica izboljšane senzitivnosti na insulin lahko pride do ponovne ovulacije pri bolnicah, pri katerih se je ovulacija zaradi rezistence na insulin prekinila. Bolnice se morajo zavedati tveganja za nosečnost (glejte poglavje 4.6).

V primeru sočasnega dajanja zaviralcev CYP2C8 (npr. gemfibrozil) ali induktorjev CYP2C8 (npr. rifampicin) in zdravila AVANDAMET je slednjega, zaradi učinka na farmakokinetiko rosiglitazona, potrebno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5). Zdravilo AVANDAMET je treba uporabljati previdno tudi med sočasnim dajanjem kationskih zdravilnih učinkovin, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. cimetidin), in sicer zaradi učinka na farmakokinetiko metformina (glejte poglavje 4.5). Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzorovati. Potrebno je razmisliti o prilagoditvi odmerka zdravila AVANDAMET znotraj priporočenega odmerjanja ali o spremembah pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Vsi bolniki morajo nadaljevati z dieto, obroki z ogljikovimi hidrati morajo biti razdeljeni skozi ves dan. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati z nizko energijsko dieto.

Redno je potrebno opravljati običajne laboratorijske teste za sladkorno bolezen.

AVANDAMET tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije o interakcijah za AVANDAMET niso bile narejene, vendar pri bolnikih v kliničnih raziskavah in v splošni klinični uporabi sočasna uporaba zdravilnih učinkovin ni povzročila nobenih nepričakovanih interakcij. Sledeče navedbe osvetljujejo dostopne podatke o individualnih zdravilnih učinkovinah (rosiglitazonu in metforminu).

Ker je v zdravilu AVANDAMET zdravilna učinkovina metformin, obstaja pri akutni zastrupitvi z alkoholom (še posebno v primerih stradanja, podhranjenosti ali jetrne insuficience) povečana nevarnost laktacidoze (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravilom, ki vsebujejo alkohol, se je potrebno izogibati.

Zaradi kompeticije za ledvične tubulne transportne sisteme se lahko med kationskimi zdravilnimi učinkovinami, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. cimetidin) in metforminom pojavi medsebojno delovanje. Študija v katero je bilo vključenih sedem zdravih prostovoljcev je pokazala, da sta se, pri dajanju cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan, sistemska izpostavljenost (AUC) metforminu in $C_{\max}$ metformina povečali, in sicer AUC za 50 %, $C_{\max}$ pa za 81 %. Pri sočasnem dajanju kationskih zdravilnih učinkovin, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo je torej treba skrbno nadzirati urejenost glikemije, skrbeti za prilagoditev odmerka znotraj priporočenega odmernega intervala in razmisliti o morebitnih spremembah pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Študije *in vitro* so pokazale, da se rosiglitazon pretežno presnavlja s CYP2C8, medtem ko je CYP2C9 zanj le manj pomembna presnovna pot.

Sočasno dajanje rosiglitazona in gemfibrozila (zaviralca CYP2C8) je posledično za dvakrat povečalo koncentracije rosiglitazona v plazmi. Ker obstaja možnost večjega tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda potrebno odmerke rosiglitazona zmanjšati. Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Sočasno dajanje rosiglitazona in rifampicina (induktorja CYP2C8) je posledično za 66 % zmanjšalo koncentracije rosiglitazona v plazmi. Možnosti, da lahko tudi drugi induktorji (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) vplivajo na izpostavljenost rosiglitazonu ne moremo izključiti. Odmerek rosiglitazona bo morda potrebno povečati. Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih interakcij s substrati ali z zaviralci CYP2C9 ni pričakovati.

Sočasno dajanje rosiglitazona s peroralnima antidiabetikoma glibenklamidom in akarbozo ni povzročilo nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Pri sočasnem jemanju digoksina, substrata za CYP2C9 varfarina, substrata za CYP3A4 nifedipina, etinilestradiola ali noretindrona z rosiglitazonom niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči odpoved ledvic, posledično kopičenje metformina in tveganje za laktacidozo. Metformin je potrebno ukiniti pred preiskavo ali v času preiskav, ponovno pa se sme uvesti šele po 48 urah in le v primeru, da je bilo pri ponovnem vrednotenju ugotovljeno normalno delovanje ledvic.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), agonisti β_2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. O slednjem je potrebno bolnika informirati, potrebno pa je tudi pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, odmerke antidiabetikov prilagodimo bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

ACE inhibitorji lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Če je potrebno, odmerke antidiabetikov prilagodimo bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Predklinični ali klinični podatki o uporabi zdravila AVANDAMET med nosečnostjo ali dojenjem niso na voljo.

Poročali so, da rosiglitazon prehaja preko človeške placente in se ga lahko dokaže v tkivih ploda. O uporabi rosiglitazona pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kakšno je potencialno tveganje za človeka, ni znano.

AVANDAMET se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če bolnice želijo zanositi ali če pride do nosečnosti, je potrebno zdravljenje z zdravilom AVANDAMET prekiniti, razen v primerih, ko pričakovana korist za mater pretehta nad potencialno nevarnostjo za plod.

Tako rosiglitazon kot metformin so zasledili v mleku poskusnih živali. Ni znano, če ima dojenje za posledico izpostavljenost dojenčka zdravilu. AVANDAMET se torej ne sme uporabljati pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

AVANDAMET nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki vsake od sestavin zdravila AVANDAMET. Neželeni učinek kombinacije fiksnega odmerka je naveden le, če pri posamezni sestavini zdravila AVANDAMET ni bil ugotovljen, oziroma je bila njegova pogostnost večja od pogostnosti pri posamezni sestavini.

V nadaljevanju so neželeni učinki za vsakega od režimov zdravljenja navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je kategorija pogostnosti odraz višjega odmerka rosiglitazona. V kategorijah pogostnosti niso upoštevani drugi dejavniki, vključno z različnim časom trajanja študij, predhodnim stanjem bolnikov in njihovimi značilnostmi ob izhodišču. Na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj določene kategorije pojavnosti neželenih učinkov morda ne odražajo pogostnosti neželenih dogodkov, ki se lahko pojavijo med običajno klinično prakso. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$ vključno s posameznimi primeri).

AVANDAMET

Podatki iz dvojno slepih študij potrjujejo, da je varnostni profil sočasne uporabe rosiglitazona in metformina podoben skupnemu profilu neželenih učinkov obeh posameznih zdravil. Podatki o uporabi zdravila AVANDAMET so tudi v skladu s tem skupnim profilom neželenih učinkov.

Podatki iz kliničnega preskušanja (dodajanje insulina k že vpeljanemu zdravljenju z zdravilom AVANDAMET)

V eni študiji ($n=322$), v kateri je bilo bolnikom, ki so se zdravili z zdravilom AVANDAMET, uvedeno še zdravljenje z insulinom, niso opazili novih neželenih dogodkov, ki bi bili pogostejši od že ugotovljenih, bodisi za zdravilo AVANDAMET bodisi za kombinirano zdravljenje z rosiglitazonom.

Vendar pa pri uporabi zdravila AVANDAMET v kombinaciji z insulinom obstaja večje tveganje tako za pojav neželenih dogodkov povezanih z zastajanjem tekočine, kot za pojav hipoglikemije.

Rosiglitazon

Podatki iz kliničnih preskušanj

V nadaljevanju so neželeni učinki za vsakega od režimov zdravljenja navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je kategorija pogostnosti odraz višjega odmerka rosiglitazona. V kategorijah pogostnosti niso upoštevani drugi dejavniki, vključno z različnim trajanjem študij, prejšnjimi stanji bolnikov in njihovimi značilnostmi ob izhodišču.

Preglednica 1 navaja neželene učinke, ugotovljene s pregledom kliničnih preskušanj, ki so zajela več kot 5.000 bolnikov, zdravljenih z rosiglitazonom. Za režim zdravljenja z rosiglitazonom kot samostojnim zdravilom so neželeni učinki v preglednici, znotraj vsakega organskega sistema,

navedeni po padajoči pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj rosiglitazona

Neželen učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na režim zdravljenja		
	Rosiglitazon kot samostojno zdravilo	Rosiglitazon z metforminom	Rosiglitazon z metforminom in sulfonilsečnino
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
granulocitopenija			Pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
hiperholesterolemija ¹	Pogosti	Pogosti	Pogosti
hipertrigliceridemija	Pogosti		
hiperlipemija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
povečanje telesne mase	Pogosti	Pogosti	Pogosti
povečanje apetita	Pogosti		
hipoglikemija		Pogosti	Zelo pogosti
Bolezni živčevja			
omotica*		Pogosti	
glavobol*			Pogosti
Srčne bolezni			
srčno popuščanje ²		Pogosti	Pogosti
srčna ishemija ^{3*}	Pogosti	Pogosti	Pogosti
Bolezni prebavil			
obstipacija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
zlomi kosti ⁴	Pogosti	Pogosti	
mialgija*			Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem	Pogosti	Pogosti	Zelo pogosti

*Kategorija pogostnosti glede na osnovno pojavnost teh dogodkov, kot izhaja iz podatkov kliničnih preskušanj pri skupinah s placebom, je 'pogosti'.

¹ O hiperholesterolemiji so poročali pri do 5,3 % bolnikov, ki so se zdravili z rosiglitazonom (samostojno zdravljenje, peroralno zdravljenje z dvema ali tremi zdravili). Povečane vrednosti skupnega holesterola so bile povezane s povečanjem obeh, LDLc in HDLc, razmerje skupni holesterol proti HDLc pa je ostalo nespremenjeno ali pa se je med dolgotrajnimi študijami izboljšalo. Povišanja so bila, gledano v celoti, blaga do zmerna in zaradi njih običajno zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

² Če so rosiglitazon dodali k režimu zdravljenja s sulfonilsečnino (bodisi pri zdravljenju z dvema zdraviloma bodisi pri zdravljenju s tremi zdravili), so opazili večjo pojavnost srčnega popuščanja, ki je bila pri 8 mg odmerku rosiglitazona večja kot pri 4 mg odmerku (skupni dnevni odmerki). V obsežni dvojno slepi študiji pri peroralnem zdravljenju s tremi zdravili je bila incidenca srčnega popuščanja 1,4 %, pri režimu zdravljenja z dvema zdraviloma (metformin in sulfonilsečnina) pa 0,4 %. Pri

kombiniranem zdravljenju z insulinom (rosiglitazon, dodan k že vpeljanemu zdravljenju z insulinom) je bila incidenca srčnega popuščanja 2,4 %, pri zdravljenju z insulinom samim pa 1,1 %.

Pri s placebom nadzorovanem enoletnem preskušanju pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred I-II) se je poslabšanje ali možno poslabšanje srčnega popuščanja pojavilo pri 6,4 % bolnikov, ki so prejeli rosiglitazon in 3,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

³ Pri retrospektivni analizi podatkov iz 42 združenih kratkotrajnih kliničnih študij je bila celotna pojavnost dogodkov, tipično povezanih s srčno ishemijo, višja pri režimih zdravljenja z rosiglitazonom (2,00%) kot pri primerjalni kombinaciji učinkovine in placeba (1,53%) [razmerje ogroženosti 1,30 (95 % interval zaupanja (IZ) 1,004-1,69)]. Pri bolnikih, ki so se že zdravili z insulinom, in bolnikih, ki so prejeli nitrate zaradi znane ishemične bolezni srca, se je to tveganje po dodatni uvedbi rosiglitazona povečalo. Posodobitev te retrospektivne analize je vključila 10 dodatnih študij, ki so izpolnjevale merila za vključitev, a niso bile na voljo v času prve analize. Ta posodobitev je pokazala, da se celotna incidenca dogodkov, tipično povezanih s srčno ishemijo pri bolnikih, ki so prejeli rosiglitazon (2,21 %) ni statistično značilno razlikovala od incidence pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno učinkovino ali placebo (2,08 %) [razmerje ogroženosti 1,098 (95 % IZ 0,809-1,354)]. V prospektivni študiji kardiovaskularnih izidov (povprečno spremljanje 5,5 leta) so bili dogodki primarne končne točke - kardiovaskularna smrt ali hospitalizacija - z rosiglitazonom zabeleženi podobno kot s primerjalnimi učinkovinami [razmerje ogroženosti 0,99 (95 % IZ 0,85-1,16)]. Dve drugi dolgoročni prospektivni randomizirani, kontrolirani klinični preskušnji (9.620 bolnikov, trajanje študije > 3 leta v vsaki študiji), ki sta primerjali rosiglitazon in nekatere druge odobrene peroralne antidiabetike ali placebo, nista potrdili ali izključili možnega tveganja srčne ishemije. Razpoložljivi podatki v celoti ne omogočajo dokončnega sklepa o tveganju srčne ishemije.

⁴ Dolgoročne študije kažejo večjo incidenco zlomov kosti pri osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo rosiglitazon. V študiji monoterapije je bila incidenca pri ženskah, ki so jemle rosiglitazon, 9,3 % (2,7 bolnice na 100 bolnikov-let) v primerjavi s 5,1 % (1,5 bolnice na 100 bolnikov-let) za metformin in s 3,5 % (1,3 bolnice na 100 bolnikov-let) za glibenklamid. V drugi dolgoročni študiji so ugotovili večjo incidenco zlomov kosti pri preiskovancih v kombinirani skupini z rosiglitazonom kot v skupini s primerjalno učinkovino [8,3 % v prim. s 5,3 %, razmerje tveganj 1,57 (95 % IZ 1,26-1,97)]. Tveganje zlomov je bilo pri ženskah v primerjavi s kontrolnimi osebami večje [11,5 % v primerjavi s 6,3 %, razmerje tveganj 1,82 (95 % IZ 1,37-2,41)] kot pri moških v primerjavi s kontrolnimi osebami (5,3 % v primerjavi s 4,3 %, razmerje tveganj 1,23 (95 % IZ 0,85-1,77)]. Potrebni so dodatni podatki, da bi ugotovili, ali po dolgotrajnem spremljanju obstaja tudi večje tveganje zlomov pri moških. Večina zlomov je bila zabeležena na zgornjih udih in distalnih delih spodnjih udov (glejte poglavje 4.4). V dvojno slepih kliničnih preskušanjih rosiglitazona je bila pojavnost zvišanja vrednosti ALT nad trikratno vrednost zgornje meje normalne vrednosti enaka kot pri placebo (0,2 %) in manjša kot pri primerjalnih učinkovinah (0,5 % metformin/sulfonilsečnine). Incidenca vseh neželenih učinkov, povezanih z jetri in biliarnim sistemom je bila < 1,5 % v vseh skupinah in podobna kot pri placebo.

Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

Po pridobitvi dovoljenja za uporabo rosiglitazona so poleg neželenih učinkov, odkritih med kliničnimi preskušnji poročali še o neželenih učinkih, ki so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov na osnovi podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet rosiglitazona

Neželen učinek	Pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	
hitro in prekomerno povečanje telesne mase	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema (glejte Bolezni kože in podkožja)	
anafilaktična reakcija	Zelo redki
Očesne bolezni	
edem makule	Redki
Srčne bolezni	
kongestivno srčno popuščanje/pljučni edem	Redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
disfunkcija jeter, ki se prvenstveno kaže s povišanjem vrednosti jetrnih encimov ⁵	Redki
Bolezni kože in podkožja (glejte Bolezni imunskega sistema)	
angioedem	Zelo redki
kožne reakcije (npr. urtikarija, srbenje, izpuščaj)	Zelo redki

⁵ Poročali so o redkih primerih zvišanja vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularni disfunkciji. V zelo redkih primerih so poročali tudi o smrtnih izidih.

Metformin

Podatki iz kliničnih preskušanj in podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki glede na organski sistem in kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti temeljijo na podatkih povzetka glavnih značilnosti zdravila za metformin, ki je na voljo v Evropski uniji.

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov metformina na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj in podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet

Neželen učinek	Pogostnost
Bolezni prebavil	
prebavni simptomi ⁶	Zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
laktacidoza	Zelo redki
pomanjkanje vitamina B12 ⁷	Zelo redki
Bolezni živčevja	
okus po kovini	Pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
motnje v delovanju jeter	Zelo redki
hepatitis	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	
urtikarija	Zelo redki
rdečina	Zelo redki
srbenje	Zelo redki

⁶ Prebavni simptomi, kot so navzea, bruhanje, driska, abdominalne bolečine in izguba apetita so se najpogosteje pojavili ob začetku zdravljenja in so v večini primerov minili spontano.

⁷ Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂, kar ima zelo redko lahko za posledico klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloblastna anemija).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki glede prevelikega odmerjanja zdravila AVANDAMET niso na voljo.

Na voljo pa so omejeni podatki glede prevelikega odmerjanja rosiglitazona pri ljudeh. V kliničnih študijah, kjer so prostovoljem dajali v enkratnih peroralnih odmerkih do 20 mg rosiglitazona, so le-te prostovoljci dobro prenašali.

Znatno preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko vodi do laktacidoze, ki pa je nujni primer in se mora zdraviti hospitalno.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga pač zahteva klinično stanje bolnika. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa, a ker je vezava rosiglitazona na proteine zelo močna, se ta s hemodializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije bigvanidnih in antidiabetičnih zdravil. Oznaka ATC: A10BD03

Zdravilo AVANDAMET je kombinacija dveh antihiperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno pa je izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno

boleznijo tipa 2: rosiglitazonijevega maleata iz skupine tiazolidindionov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov. Tiazolidindioni primarno zmanjšujejo insulinsko rezistenco, bigvanidi pa zmanjšujejo endogeno produkcijo glukoze v jetrih.

Rosiglitazon

Rosiglitazon je selektiven agonist za nuklearni receptor PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) in sodi v tiazolidindionsko skupino antidiabetikov. Koncentracijo glukoze v krvi zmanjšuje tako, da zmanjšuje insulinsko rezistenco v adipoznem tkivu, skeletni miškulaturi in v jetrih.

Antihiperglikemično delovanje rosiglitazona so dokazali na vrsti živalskih modelov s sladkorno boleznijo tipa 2. Poleg tega je rosiglitazon pri živalskih modelih s sladkorno boleznijo tipa 2 ohranjal tudi delovanje β -celic, kar dokazuje zvečanje mase pankreasnih otočkov in vsebnosti insulina, ter preprečeval nastanek očitne hiperglikemije. Rosiglitazon pri miših in podganah ni spodbujal izločanja insulina iz trebušne slinavke ali sprožil hipoglikemije. Glavni metabolit (parahidroksisulfat) z močno afiniteto do topnega humanega PPAR γ je v raziskavi, ki je preučevala toleranco za glukozo pri debelih miših, izkazal sorazmerno visoko učinkovitost. Klinični pomen teh opažanj še ni v celoti pojasnjen.

V kliničnih preskušanjih so se učinki zniževanja ravni krvnega sladkorja zaradi rosiglitazona razvijali postopno, največje znižanje vsebnosti glukoze v plazmi, merjeno na tešče (FPG), se je pokazalo po približno 8 tednih zdravljenja. Izboljšana urejenost glikemije je povezana z zmanjšanjem koncentracije glukoze tako na tešče kot po jedi.

Rosiglitazon so povezovali s povečevanjem telesne mase. V raziskavah mehanizma delovanja se je pokazalo, da je prišlo do povečevanja telesne mase predvsem na račun povečevanja podkožnega maščevja ob zmanjševanju visceralne in intrahepatične maščobe.

V skladu z mehanizmom delovanja je rosiglitazon v kombinaciji z metforminom zmanjšal insulinsko rezistenco in izboljšal delovanje β -celic pankreasa. Izboljšana urejenost glikemije je bila povezana tudi z značilnim znižanjem prostih maščobnih kislin. Zaradi različnih, vendar komplementarnih mehanizmov delovanja ima kombinirano zdravljenje z rosiglitazonom in metforminom za posledico aditiven učinek na glikemičen nadzor.

V študijah, ki niso trajale več kot tri leta, je rosiglitazon, ki so ga dajali enkrat ali dvakrat dnevno v sklopu peroralnega zdravljenja z dvema zdraviloma skupaj z metforminom, povzročil dolgotrajno izboljšanje glikemičnega nadzora (FPG in HbA1c). Pri debelih bolnikih je bil učinek zniževanja glukoze še izrazitejši. Raziskave izidov zdravljenja z rosiglitazonom še niso končane, zato dolgoročna korist zaradi izboljšane glikemičnega nadzora še ni dokazana.

Pri 197 otrocih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 je bilo izvedeno 24-tedensko z učinkovino nadzorovano klinično preskušanje (rosiglitazon do 8 mg na dan ali metformin do 2.000 mg na dan). Izboljšanje vrednosti HbA1c v primerjavi z izhodiščem je doseglo statistični pomen le v skupini, ki je prejela metformin. Enakovrednosti rosiglitazona metforminu ni bilo mogoče dokazati. V primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pri otrocih pri zdravljenju z rosiglitazonom niso zaznali dodatnih težav z varnostjo. Podatki o dolgoročni učinkovitosti in varnosti pri otrocih niso na voljo.

Preskušanje ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) je bilo multicentrično, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje s 4- do 6-letnim zdravljenjem (mediano trajanje zdravljenja: 4 leta). V tem preskušanju so rosiglitazon v odmerkih 4 do 8 mg/dan primerjali z metforminom (500 mg do 2000 mg/dan) in glibenklamidom (2,5 do 15 mg/dan) pri 4351 preiskovancih z nedavno odkrito (≤ 3 leta) sladkorno boleznijo tipa 2, ki pred tem še niso dobivali zdravil. Med študijo (do 72 mesecev zdravljenja) je zdravljenje z rosiglitazonom statistično značilno zmanjšalo tveganje odpovedi monoterapije (glukoza v plazmi na tešče $> 10,0$ mmol/l) za 63 % v primerjavi z glibenklamidom (razmerje ogroženosti 0,37, interval zaupanja 0,30-0,45) in za 32 % v primerjavi z metforminom (razmerje ogroženosti 0,68, interval zaupanja 0,55-0,85). To pomeni kumulativno incidenco neuspeha zdravljenja 10,3 % z rosiglitazonom, 14,8 % z metforminom in 23,3 % z glibenklamidom. Zaradi drugih razlogov, ne zaradi neuspeha monoterapije, se je v celoti umaknilo 43 % preiskovancev v

skupini z rosiglitazonom, 47 % v skupini z glibenklamidom in 42 % v skupini z metforminom. Vpliv teh izsledkov na napredovanje bolezni ali na mikrovaskularne oz. makrovaskularne izide ni bil potrjen (glejte poglavje 4.8). V tej študiji so se opaženi neželeni učinki skladali z znanimi značilnostmi neželenih učinkov posameznih zdravil, vključno s stalnim povečanjem telesne mase med uporabo rosiglitazona. Dodatno so pri ženskah med uporabo rosiglitazona opazili večjo incidenco zlomov kosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preskušanje RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) je bilo velika (4.447 preiskovancev), odprta prospektivna kontrolirana študija (povprečno spremljanje 5,5 leta), v kateri so bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejeno z metforminom ali sulfonilsečnino, randomizirali na dodatek rosiglitazona ali metformina ali sulfonilsečnine. Sladkorna bolezen je pri teh bolnikih v povprečju trajala približno 7 let. Vnaprej določena primarna končna točka je bila kardiovaskularna hospitalizacija (ki je vključevala sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja) ali kardiovaskularna smrt. Povprečne odmerke na koncu randomiziranega zdravljenja prikazuje naslednjapreglednica:

Randomizirano zdravljenje†	Povprečni odmerek (std. odklon) na koncu randomiziranega zdravljenja
Rosiglitazon (bodisi SS bodisi metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilsečnina (osnova: metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (osnova: sulfonilsečnina)	1995,5 (682,6) mg

*Podobni relativno učinkoviti odmerki (tj. približno pol največjega odmerka) za druge sulfonilsečnine (glibenklamid in gliklazid).

† Bolniki, ki so jemali v skladu z randomizacijo dodeljena zdravila v kombinaciji z ustreznim osnovnim zdravljenjem in so imeli podatke, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti.

Ugotovili niso nobene razlike v številu presojenih dogodkov primarne končne točke za rosiglitazon (321/2220) v primerjavi s primerjalno učinkovino (323/2227) (razmerje ogroženost 0,99, 95 % IZ 0,85-1,16), s čimer je izpolnjeno vnaprej opredeljeno merilo neinferiornosti 1,20 (p za neinferiornost = 0,02). Razmerja ogroženosti in intervali zaupanja za sekundarne končne točke so bili: smrt zaradi vseh vzrokov (razmerje ogroženosti 0,86, IZ 0,68-1,08), hudi srčni neželeni učinki ("MACE": Major Adverse Cardiac Events - kardiovaskularna smrt, akutni miokardni infarkt, možganska kap) (razmerje ogroženosti 0,93, IZ 0,74-1,15), kardiovaskularna smrt (razmerje ogroženosti 0,84, IZ 0,59-1,18), akutni miokardni infarkt (razmerje ogroženosti 1,14, IZ 0,80-1,63) in možganska kap (razmerje ogroženosti 0,72, IZ 0,49-1,06). V podštudiji dvotirno zdravljenje z dodanim rosiglitazonom po 18 mesecih ni bilo inferiorno kombinaciji sulfonilsečnine in metformina za znižanje HbA1c. V končni analizi po 5 letih so med uporabo randomiziranega dvotirnega kombiniranega zdravljenja pri bolnikih z rosiglitazonom dodanim metforminu ugotovili korigirano povprečno znižanje HbA1c v primerjavi z izhodiščem za 0,14 %, pri bolnikih s sulfonilsečnino dodano metforminu pa zvišanje za 0,17 % (p < 0,0001 za razliko med zdravljenji). Pri bolnikih, ki so jemali rosiglitazon dodan sulfonilsečnini, so ugotovili korigirano povprečno znižanje HbA1c za 0,24 %, pri bolnikih, ki so jemali metformin dodan sulfonilsečnini, pa znižanje za 0,10 % (p = 0,0083 za razliko med zdravljenji). Med zdravljenji, ki so vključevala rosiglitazon, so v primerjavi s primerjalno učinkovino ugotovili značilno več srčnega popuščanja (s smrtnim izidom ali brez njega) (razmerje ogroženosti 2,10, IZ 1,35-3,27) in zlomov kosti (razmerje tveganj 1,57, IZ 1,26-1,97) (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V celoti je v obdobju spremljanja kardiovaskularnih dogodkov izstopilo 564 bolnikov, 12,3 % tistih z rosiglitazonom in 13 % kontrolnih; to pomeni 7,2 % izgubljenih bolnikov-let spremljanja kardiovaskularnih dogodkov in 2,0 % izgubljenih bolnikov-let za spremljanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ne stimulira sekrecije insulina in potemtakem ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da inhibira glukoneogenezo in glikogenolizo;

- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen sintazo.

Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih tipov membranskih transporterjev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

Neodvisno od učinkovanja na glikemijo ima metformin pri ljudeh ugoden vpliv na presnovo lipidov. Slednje je bilo dokazano v kontroliranih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih raziskavah z uporabo terapevtskih odmerkov: metformin znižuje skupni holesterol, LDL-holesterol in raven trigliceridov.

Prospektivne randomizirane študije (UKPDS) ugotavljajo dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s čezmerno telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, kažejo:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katero koli s sladkorno boleznijo povezano komplikacijo v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnikov letno), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano zgolj dieto (43,3 primerov/1.000 bolnikov letno), $p = 0,0023$ ter v primerjavi s skupino, ki se je kombinirano zdravila s sulfonilsečnino, in skupino, ki je imela monoterapijo z insulinom (40,1 primerov/1.000 bolnikov letno), $p = 0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin – 7,5 primerov/1.000 bolnikov letno, samo dieta – 12,7 primerov/1.000 bolnikov letno, $p = 0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin – 13,5 primerov/1.000 bolnikov letno, samo dieta – 20,6 primerov/1000 bolnikov letno ($p = 0,011$), v primerjavi s skupinama s kombiniranim zdravljenjem s sulfonilsečnino in monoterapijo z insulinom – 18,9 primerov/1.000 bolnikov letno ($p = 0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin – 11 primerov/1.000 bolnikov letno, dieta sama – 18 primerov/1.000 bolnikov letno ($p = 0,01$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

AVANDAMET

Absorpcija

Značilnost absorpcije rosiglitazona in metformina v zdravilu AVANDAMET se statistično značilno ne razlikuje od posamičnih absorpcij rosiglitazonijevega maleata in metforminijevega klorida.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali AVANDAMET, hrana ni vplivala na AUC rosiglitazona ali metformina. Po obroku je bila C_{max} nižja (22 % za rosiglitazon in 15 % za metformin) in t_{max} zakasnen (za približno 1,5 ure pri rosiglitazonu in za 0,5 ure pri metforminu). Takšen vpliv hrane se ne šteje za klinično pomembnega.

Sledeče ugotovitve pojasnjujejo farmakokinetične lastnosti individualnih zdravih učinkovin v zdravilu AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost rosiglitazona po zaužitju tako 4 mg kot 8 mg peroralnega odmerka znaša približno 99 %. Rosiglitazon doseže najvišjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po zaužitju. Plazemske koncentracije zdravila so glede na razpoložljivo terapevtsko paleto približno sorazmerne z velikostjo odmerka.

Če se rosiglitazon zaužije s hrano, ne pride do spremembe celotne izpostavljenosti organizma (AUC), čeprav so v primerjavi z zaužitjem na tešče opazili manjše zmanjšanje C_{max} (za približno 20 do 28 %) in zakasnitev t_{max} (za približno 1,75 ure). Te majhne spremembe niso klinično pomembne in

potemtakem ni potrebno jemati rosiglitazona v posebej določenem času glede na obroke. Zvišanje želodčne pH-vrednosti ne vpliva na absorpcijo rosiglitazona.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih je volumen porazdelitve rosiglitazona znašal približno 14 litrov. Stopnja vezave rosiglitazona na plazemske proteine je visoka (približno 99,8 %) in nanjo ne vplivata koncentracija zdravila ali bolnikova starost. Stopnja vezave glavnega metabolita (parahidroksisulfata) na proteine je zelo visoka (> 99,99 %).

Presnova

Presnova rosiglitazona je zelo obsežna, saj se nobena začetna sestavina ne izloči v nespremenjeni obliki. Glavni presnovni poti sta N-demetilacija in hidroksilacija, ki jima sledi konjugacija s sulfatom in z glukuronsko kislino. Prispevek glavnega metabolita (parahidroksisulfata) k celotnemu antihiperglikemičnemu delovanju rosiglitazona pri človeku še niso dodobra pojasnili in ni izključeno, da morda tudi ta metabolit prispeva k delovanju. Kljub temu to ne vzbuja nikakršnih skrbi za varnost ciljnih ali posebnih skupin bolnikov, saj je oslajeno delovanje jeter kontraindikacija, klinične raziskave III. faze pa so vključevale znatno število starostnikov in bolnikov z blago do zmerno oslajenim delovanjem ledvic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se rosiglitazon pretežno presnavlja s pomočjo CYP2C8, malenkostno pa pripomore tudi CYP2C9.

Ker z rosiglitazonom ne pride do znatne *in vitro* inhibicije CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ali 4A, obstaja le majhna verjetnost pojava značilnih presnovnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo našteti encimi P450. Rosiglitazon je *in vitro* pokazal zmerno inhibicijo CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) in majhno inhibicijo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (glejte poglavje 4.5). Studija *in vivo* je o interakcijah z varfarinom pokazala, da rosiglitazon *in vivo* s substrati CYP2C2 medsebojno ne učinkuje.

Izločanje

Celoten očistek rosiglitazona iz plazme znaša okoli 3 l/uro, končna razpolovna doba izločanja rosiglitazona pa je približno 3 do 4 ure. Ni dokazov o tem, da bi se rosiglitazon zaradi uživanja enkrat ali dvakrat dnevno nepričakovano kopičil v telesu. Glavna pot izločanja je z urinom, s katerim se izloči približno dve tretjini zaužitega odmerka, medtem ko izločanje s fecesem predstavlja približno 25 % zaužitega odmerka. Od količine zdravila, ki se izloči s sečem in z blatom, ga nič ne ostane v nespremenjeni obliki. Končna razpolovna doba radioaktivno označenega zdravila znaša približno 130 ur, kar priča o tem, da je izločanje presnovkov zelo počasno. Pri večkratnem jemanju odmerkov je pričakovati kopičenje metabolitov v plazmi, še posebno kopičenje glavnega metabolita (parahidroksisulfata), za katerega se pričakuje 8-kratna akumulacija.

Posebne skupine bolnikov

Spol: Pri preučevanju farmakokinetike znotraj posameznih skupin bolnikov ni bilo opaznih razlik med farmakokinetičnimi lastnostmi rosiglitazona pri moških in ženskah.

Starostniki: Pri preučevanju farmakokinetike znotraj posameznih skupin bolnikov niso opazili, da bi starost kakor koli pomembneje vplivala na farmakokinetiko rosiglitazona.

Otroci in mladostniki: Populacijska farmakokinetična analiza pri 96 otrocih, starih od 10 do 18 let in težkih od 35 do 178 kg je pokazala, da je srednji navidezni očistek (CL/F) pri otrocih podoben kot pri odraslih. Pri posameznem otroku je bil navidezni očistek v istem razponu kot podatki za posameznega odraslega bolnika. Navidezni očistek pri otrocih dozdnevno ni odvisen od starosti, vendar pa se večja s telesno maso.

Oslajeno delovanje jeter: Pri bolnikih s cirozo in z zmerno oslajenim delovanjem jeter (Child-Pugh B) sta bili C_{max} in AUC nevezane učinkovine 2- do 3-krat višji kot pri zdravih osebah. Razlike med posamezniki so bile zelo velike, AUC nevezane učinkovine se je razlikoval tudi do 7-krat.

Insuficienca ledvic: Pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic ali v zadnjem stadiju ledvične bolezni in s kronično dializo niso zasledili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rosiglitazona.

Metformin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku metformina je $t_{\max}$ dosežen v 2,5 urah. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500 mg tablete metformina približno 50 do 60 %. Po peroralno vzetem odmerku je v fecesu odkrit neabsorbiran delež znašal 20 do 30 %.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvideva se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na splošno pa je manjša od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, celo pri največjih dovoljenih odmerkih, maksimalna koncentracija metformina v plazmi ($C_{\max}$) ni presegla 4 µg/ml.

Hrana zmanjša obseg in rahlo zakasni absorpcijo metformina. Po dajanju odmerka 850 mg je bila opažena za 40 % manjša največja plazemska koncentracija, za 25 % zmanjšana AUC in 35-minutno podaljšanje pri doseganju največje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša kot največja koncentracija v plazmi, pojavita pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se giblje med 63 in 276 litri.

Presnova

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Metabolitov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže na izločanje metformina z glomerularno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bila končna razpolovna doba izločanja približno 6,5 ur. V primeru oslabiljene funkcijske sposobnosti ledvic se ledvični očistek zmanjša v sorazmerju s kreatininskim in tako se razpolovna doba izločanja podaljša, kar vodi v zvečanje vrednosti metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu AVANDAMET na živalih niso bile narejene. Sledeči podatki so bili ugotovljeni pri posamičnih raziskavah rosiglitazona ali metformina.

Rosiglitazon

Neželeni učinki, ki so bili opaženi pri raziskavah na živalih in bi utegnili imeti posledice za klinično uporabo zdravila, so naslednji: porast volumna plazme, ki ga spremlja znižanje števila eritrocitov in povečanje mase srca. Opazili so tudi zvečanje mase jeter, porast plazemske ALT (samo pri psih) in zvečano količino maščobnega tkiva. O podobnih učinkih poročajo tudi pri drugih tiazolidindionih.

V študijah vplivov na sposobnosti razmnoževanja so dajanje rosiglitazona podganam v srednjem in poznejšem obdobju brejosti povezovali s smrtjo zarodka in z upočasnitvijo njegovega razvoja. Poleg tega je rosiglitazon zaviral sintezo estradiola in progesterona v jajčnikih in zmanjševal koncentracijo obeh hormonov v plazmi, kar je posledično vplivalo na estrusne/menstrualne cikle in plodnost (glejte poglavje 4.4).

Pri živalskem modelu za familiarno adenomatozno polipozo (FAP) je zdravljenje z rosiglitazonom, ki so ga dajali v 200-kratni količini farmakološko aktivnega odmerka, povečalo število tumorjev v debelem črevesu. Pomen izsledkov še ni pojasnjen. Rosiglitazon je *in vitro* pospeševal diferenciacijo in preobrat mutagenih sprememb v rakavih celicah humanega debelega črevesa. Poleg tega rosiglitazon v vrsti genotoksičnih raziskav *in vivo* in *in vitro* ni pokazal genotoksičnosti pri dveh

vrstah glodavcev, ki so jih v sklopu raziskav z rosiglitazonom spremljali vse življenje, prav tako pa niso odkrili nobenih znakov o tumorjih debelega črevesa.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu, ki se naslanjajo na običajne farmakološke raziskave o varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, kancerogenem delovanju in vplivih na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev karboksimetilškrob
hipromeloza (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
povidon (E1201)
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozorni pretisni omoti (PVC/PVdC/aluminij). Škatle s 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) in 180 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. oktober 2003
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 20. oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 4 mg rosiglitazona (kot rosiglitazonijev maleat) in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

Pomožne snovi:

Vsaka tableta vsebuje laktozo (približno 23 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Rožnate filmsko obložene tablete z oznako "gsk" na eni strani in "4/1000" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

AVANDAMET je indiciran za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, še posebno pri bolnikih s čezmerno telesno maso:

- pri katerih ni možno vzdrževati primerne koncentracije glukoze v krvi z največjim dovoljenim peroralnim odmerkom metformina samega.
- v sklopu peroralnega zdravljenja s tremi zdravili skupaj s sulfonilsečnino pri bolnikih z nezadostno urejenostjo glikemije kljub peroralnemu zdravljenju z dvema zdraviloma, to je z metforminom in sulfonilsečnino v največjih dovoljenih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za različne režime odmerjanja je AVANDAMET na voljo v primernih jakostih.

Običajni začetni odmerek zdravila AVANDAMET je 4 mg/dan rosiglitazona in 2000 mg/dan metforminijevega klorida.

Če je potrebno močnejše uravnavanje koncentracije glukoze v krvi, se lahko po 8 tednih odmerkov rosiglitazona zveča na 8 mg/dan. Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila AVANDAMET je 8 mg rosiglitazona in 2000 mg metforminijevega klorida.

Celokupni dnevni odmerek zdravila AVANDAMET je treba dati v dveh ločenih odmerkih.

Preden se bolnika preusmeri na zdravljenje z zdravilom AVANDAMET, se lahko najprej pretehta možnost uravnavanja odmerka rosiglitazona (dodajanje k optimalnemu odmerku metformina).

Če je klinično sprejemljivo, se sme razmisliti o neposredni zamenjavi iz monoterapije z metforminom na zdravljenje z zdravilom AVANDAMET.

Jemanje zdravila AVANDAMET sočasno s hrano ali neposredno po obroku lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z metforminom.

Peroralno zdravljenje s tremi zdravili (rosiglitazon, metformin in sulfonilsečnina) (glejte poglavje 4.4)

- Bolniki, ki se zdravijo z metforminom in s sulfonilsečnino: če je primerno, se zdravilo AVANDAMET lahko uvede v odmerku 4 mg/dan rosiglitazona in odmerku metformina, ki zamenja odmerke metformina, ki ga bolnik že jemlje. Pri povečanju odmerka rosiglitazona na 8 mg/dan je potrebna previdnost. Pred tem je treba opraviti ustrezen klinični pregled in oceniti bolnikovo ogroženost za pojav neželenih učinkov, povezanih z zastajanjem tekočine (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Bolniki, ki se jim uvede zdravljenje s tremi zdravili: če je primerno, lahko zdravilo AVANDAMET zamenja odmerke rosiglitazona in metformina, ki jih je bolnik že jemal.

Če je primerno, se lahko z zdravilom AVANDAMET zamenja sočasno zdravljenje z rosiglitazonom in metforminom, če se bolnik že zdravi peroralno z dvema ali tremi zdravili, da bi se tako zdravljenje poenostavilo.

Starostniki

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice in zaradi starostnega nagnjenja k zmanjšanju ledvičnega delovanja je pri starostnikih, ki jemljejo AVANDAMET, potrebno redno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z oslabljenim delovanjem ledvic

AVANDAMET se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali ledvično disfunkcijo, npr. pri moških s koncentracijo kreatinina v serumu $> 135 \mu\text{mol/l}$ ter ženskah s serumsko koncentracijo kreatinina $> 110 \mu\text{mol/l}$ in/ali z očistkom kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila AVANDAMET pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let ni priporočljiva, saj podatki o njegovi varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

AVANDAMET je kontraindiciran pri:

- preobčutljivosti za rosiglitazon, za metforminijev klorid ali za katero koli pomožno snov;
- srčnem popuščanju ali anamnezi srčnega popuščanja (klasifikacija New York Heart Association (NYHA) stadiji I do IV);
- akutnem koronarnem sindromu (nestabilna angina pectoris, NSTEMI in STEMI) (glejte poglavje 4.4),
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki so lahko vzrok hipoksije tkiv:
 - srčno ali respiratorno popuščanje
 - nedaven miokardni infarkt
 - šok;
- oslabljenem delovanju jeter;
- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu (glejte poglavje 4.4);
- diabetični ketoacidozi ali diabetični komi;
- ledvični odpovedi ali ledvični disfunkciji, npr. koncentracija kreatinina v serumu $> 135 \mu\text{mol/l}$ pri moških ter serumsko koncentracija kreatinina $> 110 \mu\text{mol/l}$ pri ženskah in/ali očistek kreatinina $< 70 \text{ ml/min}$ (glejte poglavje 4.4);
- akutnih stanjih, ki lahko spremenijo delovanje ledvic:
 - dehidracija
 - hude okužbe
 - šok
 - intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- dojenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, vendar resen metabolni zaplet, ki se lahko pojavi zaradi kopičenja metformina. Poročila o primerih laktacidoze pri zdravljenju z metforminom se primarno nanašajo na diabetike z napredovalo ledvično odpovedjo. Incidenca laktacidoze je možno in tudi potrebno zmanjševati z oceno drugih povezanih dejavnikov tveganja, kot so slabo nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno stradanje, čezmerno uživanje alkohola, jetrna insuficienca in katera koli stanja, povezana s hipoksijo.

Diagnoza:

Za laktacidozo so značilne acidozna dispneja, abdominalna bolečina in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostične laboratorijske ugotovitve so: znižanje pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l, zvečana anionska vrzel in zvečano razmerje laktat/piruvat. Ob sumu na metabolno acidozo je potrebno zdravljenje z zdravilom prekiniti in bolnika nemudoma hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Delovanje ledvic

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice je potrebno redno določati koncentracije kreatinina v serumu:

- vsaj enkrat letno pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic;
- vsaj dvakrat do štirikrat letno pri bolnikih, ki imajo vrednosti kreatinina v serumu na zgornji dovoljeni meji, in pri starostnikih.

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in asimptomatsko. V primerih, ko lahko pride do oslabiljenega delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi, diuretiki ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je potrebna posebna previdnost.

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Tiazolidindioni lahko povzročijo zastajanje tekočine, ki lahko poslabša ali povzroči znake ali simptome kongestivnega srčnega popuščanja. Rosiglitazon lahko povzroči od odmerka odvisno zastajanje tekočine. Od primera do primera je potrebno oceniti morebiten doprinos zastajanja tekočine v telesu k pridobivanju telesne mase, saj so o hitrem in pretiranem pridobivanju telesne mase kot znaku zastajanja tekočine v telesu poročali zelo redko. Vse bolnike, še posebej pa bolnike, ki se sočasno zdravijo z insulinom in tudi s sulfonilsečnino, bolnike pri katerih obstaja tveganje srčnega popuščanja in bolnike z zmanjšano srčno rezervo, je potrebno nadzirati glede pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z zastajanjem tekočine, vključno s povečanjem telesne mase in srčnim popuščanjem. Če pride do kakršnega koli poslabšanja v srčnem statusu, je potrebno zdravljenje z zdravilom AVANDAMET prekiniti.

Uporaba zdravila AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav zastajanja tekočine in srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.8). Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zdravilom AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino je treba razmisliti o alternativnih oblikah zdravljenja. Pri uporabi zdravila AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino, še posebej pa v kombinaciji z insulinom, priporočamo skrben nadzor bolnika.

O srčnem popuščanju so pogosteje poročali tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. O edemih in srčnem popuščanju so pogosteje poročali tudi pri starostnikih in pri bolnikih z blago do zmerno odpovedjo ledvic. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je zaradi pomanjkljivih izkušenj pri tej starostni skupini potrebna previdnost. Ker so tako nesteroidna protivnetna zdravila kot tudi insulin in rosiglitazon povezani z zastajanjem tekočine v telesu, lahko njihovo sočasno jemanje poveča tveganje za nastanek edemov.

Kombinacija z insulinom

V kliničnih preskušanjih so pri uporabi rosiglitazona v kombinaciji z insulinom poročali o večji pojavnosti srčnega popuščanja. Tako rosiglitazon kot insulin sta povezana z zastajanjem tekočin. Pri njihovi sočasni uporabi se lahko poveča tveganje za pojav edemov in ishemično bolezen srca. Zdravljenje z insulinom se lahko k že uvedenemu zdravljenju z rosiglitazonom uvede le v izjemnih

primerih in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Ishemija miokarda

Retrospektivna analiza kumulativnih podatkov 42 kratkotrajnih kliničnih študij je pokazala, da lahko zdravljenje z rosiglitazonom spremlja večje tveganje za pojav miokardnih ishemičnih dogodkov. V celoti pa razpoložljivi podatki ne omogočajo dokončnega sklepa o tveganju za srčne ishemije (glejte poglavje 4.8). Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in/ali boleznijo perifernih arterij so pomanjkljivi. Pri teh bolnikih, še posebej pri bolnikih s simptomi ishemije miokarda, zaradi previdnosti uporabe rosiglitazona ne priporočamo.

Akutni koronarni sindrom (AKS)

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih uporabe rosiglitazona pri bolnikih z AKS niso raziskovali. Glede na možno tveganje za pojav srčnega popuščanja pri teh bolnikih, se zdravljenja z rosiglitazonom ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo akutni koronarni dogodek, oziroma je treba zdravljenje med akutno fazo prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Spremljanje delovanja jeter

V redkih primerih so v postmarketinških izkušnjah z rosiglitazonom naleteli na hepatocelularno disfunkcijo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -krat od zgornje meje normalne vrednosti) so izkušnje z rosiglitazonom omejene, zato je pred pričetkom zdravljenja z zdravilom AVANDAMET pri vseh bolnikih potrebno preveriti jetrne encime in jih nato na osnovi klinične presoje preverjati periodično. Pri bolnikih z zvišanimi osnovnimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -krat od zgornje meje normalne vrednosti) ali s katerimi koli drugimi znaki jetrnega obolenja se zdravljenje z zdravilom AVANDAMET ne sme uvesti. Če med zdravljenjem z zdravilom AVANDAMET ALT doseže vrednosti, ki so več kot 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti, je potrebno čim prej ponovno oceniti vrednosti jetrnih encimov. Če ostanejo vrednosti ALT še naprej več kot 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti, je potrebno zdravljenje prekiniti. Jetrne encime je potrebno preveriti pri katerem koli bolniku, če se pojavijo simptomi disfunkcije jeter, in sicer lahko kot nepojasnjena navzea, bruhanje, abdominalna bolečina, utrujenost, anoreksija in/ali temen urin. Dokler ne razpolagamo z rezultati laboratorijskih preiskav, je klinična presoja tista, ki vodi do odločitve o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom AVANDAMET. Če se pojavi zlatenica, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Očesne bolezni

Med spremljanjem tiazolidionov, vključno z rosiglitazonom, po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih na novo nastalega diabetičnega edema makule z zmanjšano ostrino vida ali njegovega poslabšanja. Pri številnih tovrstnih bolnikih so poročali tudi o sočasnem perifernem edemu. Neposredna povezava med uporabo rosiglitazona in edemom makule sicer ni pojasnjena, vendar pa se morajo predpisovalci zavedati, da pri bolnikih z motnjami ostrine vida obstaja možnost pojava edema makule. V takšnih primerih morajo pridobiti ustrezno mnenje okulista.

Povečevanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih z rosiglitazonom so opazili od odmerka odvisno povečevanje telesne mase, ki je bilo pri uporabi v kombinaciji z insulinom večje. Telesno maso je torej treba skrbno nadzirati in pri tem upoštevati možno povezavo z zastajanjem tekočin, ki je lahko povezano s srčnim popuščanjem.

Anemija

Zdravljenje z rosiglitazonom je povezano z od odmerka odvisnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina. Pri bolnikih, ki imajo že pred začetkom zdravljenja nizke koncentracije hemoglobina, zdravljenje z zdravilom AVANDAMET poveča tveganje za anemijo.

Hipoglikemija

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AVANDAMET v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom lahko obstaja tveganje za pojav od odmerka odvisne hipoglikemije. Bolnika bo morda treba skrbno nadzirati, odmerek sočasno vzete zdravilne učinkovine pa zmanjšati.

Kirurgija

Ker AVANDAMET vsebuje metforminijev klorid, je potrebno zdravljenje prekiniti 48 ur pred načrtovanim operativnim posegom v splošni anesteziji, z njim pa običajno ne smemo nadaljevati prej kot v 48 urah po posegu.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev med radiološkimi preiskavami lahko povzroči odpoved ledvic. Zaradi vsebnosti zdravilne učinkovine metformin je potrebno AVANDAMET ukiniti pred preiskavo ali v času preiskav, ponovno pa se sme uvesti šele po 48 urah in le v primeru, da je bilo pri ponovnem vrednotenju ugotovljeno normalno delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolezni kosti

Dolgoročne študije kažejo večjo pojavnost zlomov kosti pri osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo rosiglitazon (glejte poglavje 4.8). Večina zlomov se je zgodila na zgornjih udih in distalnih delih spodnjih udov. Pri ženskah so to večjo pojavnost opazili po prvem letu zdravljenja, ohranila pa se je tudi med dolgotrajnim zdravljenjem. Pri zdravljenju je treba upoštevati tveganje za pojav zloma, še posebej pri bolnicah, ki se zdravijo z rosiglitazonom.

Drugi previdnostni ukrepi

V kliničnih študijah so rosiglitazon dajali ženskam pred menopavzo. Čeprav so v predkliničnih raziskavah občasno opazili hormonsko neravnovesje (glejte poglavje 5.3), niso opazili značilnih neželenih učinkov, ki bi bili povezani z menstrualnimi motnjami. Kot posledica izboljšane senzitivnosti na insulin lahko pride do ponovne ovulacije pri bolnicah, pri katerih se je ovulacija zaradi rezistence na insulin prekinila. Bolnice se morajo zavedati tveganja za nosečnost (glejte poglavje 4.6).

V primeru sočasnega dajanja zaviralcev CYP2C8 (npr. gemfibrozil) ali induktorjev CYP2C8 (npr. rifampicin) in zdravila AVANDAMET je slednjega, zaradi učinka na farmakokinetiko rosiglitazona, potrebno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5). Zdravilo AVANDAMET je treba uporabljati previdno tudi med sočasnim dajanjem kationskih zdravilnih učinkovin, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. cimetidin), in sicer zaradi učinka na farmakokinetiko metformina (glejte poglavje 4.5). Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzorovati. Potrebno je razmisliti o prilagoditvi odmerka zdravila AVANDAMET znotraj priporočenega odmerjanja ali o spremembah pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Vsi bolniki morajo nadaljevati z dieto, obroki z ogljikovimi hidrati morajo biti razdeljeni skozi ves dan. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati z nizko energijsko dieto.

Redno je potrebno opravljati običajne laboratorijske teste za sladkorno bolezen.

AVANDAMET tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije o interakcijah za AVANDAMET niso bile narejene, vendar pri bolnikih v kliničnih raziskavah in v splošni klinični uporabi sočasna uporaba zdravilnih učinkovin ni povzročila nobenih nepričakovanih interakcij. Sledeče navedbe osvetljujejo dostopne podatke o individualnih zdravilnih učinkovinah (rosiglitazonu in metforminu).

Ker je v zdravilu AVANDAMET zdravilna učinkovina metformin, obstaja pri akutni zastrupitvi z alkoholom (še posebno v primerih stradanja, podhranjenosti ali jetrne insuficience) povečana nevarnost laktacidoze (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravilom, ki vsebujejo alkohol, se je potrebno izogibati.

Zaradi kompeticije za ledvične tubulne transportne sisteme se lahko med kationskimi zdravilnimi učinkovinami, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. cimetidin) in metforminom pojavi medsebojno delovanje. Študija v katero je bilo vključenih sedem zdravih prostovoljcev je pokazala, da sta se, pri dajanju cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan, sistemska izpostavljenost (AUC) metforminu in $C_{\max}$ metformina povečali, in sicer AUC za 50 %, $C_{\max}$ pa za 81 %. Pri sočasnem dajanju kationskih zdravilnih učinkovin, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo je torej treba skrbno nadzirati urejenost glikemije, skrbeti za prilagoditev odmerka znotraj priporočenega odmernega intervala in razmisliti o morebitnih spremembah pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Študije *in vitro* so pokazale, da se rosiglitazon pretežno presnavlja s CYP2C8, medtem ko je CYP2C9 zanj le manj pomembna presnovna pot.

Sočasno dajanje rosiglitazona in gemfibrozila (zaviralca CYP2C8) je posledično za dvakrat povečalo koncentracije rosiglitazona v plazmi. Ker obstaja možnost večjega tveganja za pojav odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda potrebno odmerke rosiglitazona zmanjšati. Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Sočasno dajanje rosiglitazona in rifampicina (induktorja CYP2C8) je posledično za 66 % zmanjšalo koncentracije rosiglitazona v plazmi. Možnosti, da lahko tudi drugi induktorji (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) vplivajo na izpostavljenost rosiglitazonu ne moremo izključiti. Odmerek rosiglitazona bo morda potrebno povečati. Urejenost glikemije je potrebno skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih interakcij s substrati ali z zaviralci CYP2C9 ni pričakovati.

Sočasno dajanje rosiglitazona s peroralnima antidiabetikoma glibenklamidom in akarbozo ni povzročilo nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Pri sočasnem jemanju digoksina, substrata za CYP2C9 varfarina, substrata za CYP3A4 nifedipina, etinilestradiola ali noretindrona z rosiglitazonom niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči odpoved ledvic, posledično kopičenje metformina in tveganje za laktacidozo. Metformin je potrebno ukiniti pred preiskavo ali v času preiskav, ponovno pa se sme uvesti šele po 48 urah in le v primeru, da je bilo pri ponovnem vrednotenju ugotovljeno normalno delovanje ledvic.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), agonisti β_2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. O slednjem je potrebno bolnika informirati, potrebno pa je tudi pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, odmerke antidiabetikov prilagodimo bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

ACE inhibitorji lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Če je potrebno, odmerke antidiabetikov prilagodimo bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Predklinični ali klinični podatki o uporabi zdravila AVANDAMET med nosečnostjo ali dojenjem niso na voljo.

Poročali so, da rosiglitazon prehaja preko človeške placente in se ga lahko dokaže v tkivih ploda. O uporabi rosiglitazona pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kakšno je potencialno tveganje za človeka, ni znano.

AVANDAMET se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če bolnice želijo zanositi ali če pride do nosečnosti, je potrebno zdravljenje z zdravilom AVANDAMET prekiniti, razen v primerih, ko pričakovana korist za mater pretehta nad potencialno nevarnostjo za plod.

Tako rosiglitazon kot metformin so zasledili v mleku poskusnih živali. Ni znano, če ima dojenje za posledico izpostavljenost dojenčka zdravilu. AVANDAMET se torej ne sme uporabljati pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

AVANDAMET nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki vsake od sestavin zdravila AVANDAMET. Neželeni učinek kombinacije fiksnega odmerka je naveden le, če pri posamezni sestavini zdravila AVANDAMET ni bil ugotovljen, oziroma je bila njegova pogostnost večja od pogostnosti pri posamezni sestavini.

V nadaljevanju so neželeni učinki za vsakega od režimov zdravljenja navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je kategorija pogostnosti odraz višjega odmerka rosiglitazona. V kategorijah pogostnosti niso upoštevani drugi dejavniki, vključno z različnim časom trajanja študij, predhodnim stanjem bolnikov in njihovimi značilnostmi ob izhodišču. Na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj določene kategorije pojavnosti neželenih učinkov morda ne odražajo pogostnosti neželenih dogodkov, ki se lahko pojavijo med običajno klinično prakso. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$ vključno s posameznimi primeri).

AVANDAMET

Podatki iz dvojno slepih študij potrjujejo, da je varnostni profil sočasne uporabe rosiglitazona in metformina podoben skupnemu profilu neželenih učinkov obeh posameznih zdravil. Podatki o uporabi zdravila AVANDAMET so tudi v skladu s tem skupnim profilom neželenih učinkov.

Podatki iz kliničnega preskušanja (dodajanje insulina k že vpeljanemu zdravljenju z zdravilom AVANDAMET)

V eni študiji ($n=322$), v kateri je bilo bolnikom, ki so se zdravili z zdravilom AVANDAMET, uvedeno še zdravljenje z insulinom, niso opazili novih neželenih dogodkov, ki bi bili pogostejši od že ugotovljenih, bodisi za zdravilo AVANDAMET bodisi za kombinirano zdravljenje z rosiglitazonom.

Vendar pa pri uporabi zdravila AVANDAMET v kombinaciji z insulinom obstaja večje tveganje tako za pojav neželenih dogodkov povezanih z zastajanjem tekočine, kot za pojav hipoglikemije.

Rosiglitazon

Podatki iz kliničnih preskušanj

V nadaljevanju so neželeni učinki za vsakega od režimov zdravljenja navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je kategorija pogostnosti odraz višjega odmerka rosiglitazona. V kategorijah pogostnosti niso upoštevani drugi dejavniki, vključno z različnim trajanjem študij, prejšnjimi stanji bolnikov in njihovimi značilnostmi ob izhodišču.

Preglednica 1 navaja neželene učinke, ugotovljene s pregledom kliničnih preskušanj, ki so zajela več kot 5.000 bolnikov, zdravljenih z rosiglitazonom. Za režim zdravljenja z rosiglitazonom kot samostojnim zdravilom so neželeni učinki v preglednici, znotraj vsakega organskega sistema,

navedeni po padajoči pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj rosiglitazona

Neželen učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na režim zdravljenja		
	Rosiglitazon kot samostojno zdravilo	Rosiglitazon z metforminom	Rosiglitazon z metforminom in sulfonilsečnino
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
granulocitopenija			Pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
hiperholesterolemija ¹	Pogosti	Pogosti	Pogosti
hipertrigliceridemija	Pogosti		
hiperlipemija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
povečanje telesne mase	Pogosti	Pogosti	Pogosti
povečanje apetita	Pogosti		
hipoglikemija		Pogosti	Zelo pogosti
Bolezni živčevja			
omotica*		Pogosti	
glavobol*			Pogosti
Srčne bolezni			
srčno popuščanje ²		Pogosti	Pogosti
srčna ishemija ^{3*}	Pogosti	Pogosti	Pogosti
Bolezni prebavil			
obstipacija	Pogosti	Pogosti	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
zlomi kosti ⁴	Pogosti	Pogosti	
mialgija*			Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem	Pogosti	Pogosti	Zelo pogosti

*Kategorija pogostnosti glede na osnovno pojavnost teh dogodkov, kot izhaja iz podatkov kliničnih preskušanj pri skupinah s placebom, je 'pogosti'.

¹ O hiperholesterolemiji so poročali pri do 5,3 % bolnikov, ki so se zdravili z rosiglitazonom (samostojno zdravljenje, peroralno zdravljenje z dvema ali tremi zdravili). Povečane vrednosti skupnega holesterola so bile povezane s povečanjem obeh, LDLc in HDLc, razmerje skupni holesterol proti HDLc pa je ostalo nespremenjeno ali pa se je med dolgotrajnimi študijami izboljšalo. Povišanja so bila, gledano v celoti, blaga do zmerna in zaradi njih običajno zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

² Če so rosiglitazon dodali k režimu zdravljenja s sulfonilsečnino (bodisi pri zdravljenju z dvema zdraviloma bodisi pri zdravljenju s tremi zdravili), so opazili večjo pojavnost srčnega popuščanja, ki je bila pri 8 mg odmerku rosiglitazona večja kot pri 4 mg odmerku (skupni dnevni odmerki). V obsežni dvojno slepi študiji pri peroralnem zdravljenju s tremi zdravili je bila incidenca srčnega popuščanja 1,4 %, pri režimu zdravljenja z dvema zdraviloma (metformin in sulfonilsečnina) pa 0,4 %. Pri

kombiniranem zdravljenju z insulinom (rosiglitazon, dodan k že vpeljanemu zdravljenju z insulinom) je bila incidenca srčnega popuščanja 2,4 %, pri zdravljenju z insulinom samim pa 1,1 %.

Pri s placebom nadzorovanem enoletnem preskušanju pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred I-II) se je poslabšanje ali možno poslabšanje srčnega popuščanja pojavilo pri 6,4 % bolnikov, ki so prejeli rosiglitazon in 3,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

³ Pri retrospektivni analizi podatkov iz 42 združenih kratkotrajnih kliničnih študij je bila celotna pojavnost dogodkov, tipično povezanih s srčno ishemijo, višja pri režimih zdravljenja z rosiglitazonom (2,00%) kot pri primerjalni kombinaciji učinkovine in placeba (1,53%) [razmerje ogroženosti 1,30 (95 % interval zaupanja (IZ) 1,004-1,69)]. Pri bolnikih, ki so se že zdravili z insulinom, in bolnikih, ki so prejeli nitrate zaradi znane ishemične bolezni srca, se je to tveganje po dodatni uvedbi rosiglitazona povečalo. Posodobitev te retrospektivne analize je vključila 10 dodatnih študij, ki so izpolnjevale merila za vključitev, a niso bile na voljo v času prve analize. Ta posodobitev je pokazala, da se celotna incidenca dogodkov, tipično povezanih s srčno ishemijo pri bolnikih, ki so prejeli rosiglitazon (2,21 %) ni statistično značilno razlikovala od incidence pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno učinkovino ali placebo (2,08 %) [razmerje ogroženosti 1,098 (95 % IZ 0,809-1,354)]. V prospektivni študiji kardiovaskularnih izidov (povprečno spremljanje 5,5 leta) so bili dogodki primarne končne točke - kardiovaskularna smrt ali hospitalizacija - z rosiglitazonom zabeleženi podobno kot s primerjalnimi učinkovinami [razmerje ogroženosti 0,99 (95 % IZ 0,85-1,16)]. Dve drugi dolgoročni prospektivni randomizirani, kontrolirani klinični preskušnji (9.620 bolnikov, trajanje študije > 3 leta v vsaki študiji), ki sta primerjali rosiglitazon in nekatere druge odobrene peroralne antidiabetike ali placebo, nista potrdili ali izključili možnega tveganja srčne ishemije. Razpoložljivi podatki v celoti ne omogočajo dokončnega sklepa o tveganju srčne ishemije.

⁴ Dolgoročne študije kažejo večjo incidenco zlomov kosti pri osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo rosiglitazon. V študiji monoterapije je bila incidenca pri ženskah, ki so jemle rosiglitazon, 9,3 % (2,7 bolnice na 100 bolnikov-let) v primerjavi s 5,1 % (1,5 bolnice na 100 bolnikov-let) za metformin in s 3,5 % (1,3 bolnice na 100 bolnikov-let) za glibenklamid. V drugi dolgoročni študiji so ugotovili večjo incidenco zlomov kosti pri preiskovancih v kombinirani skupini z rosiglitazonom kot v skupini s primerjalno učinkovino [8,3 % v prim. s 5,3 %, razmerje tveganj 1,57 (95 % IZ 1,26-1,97)]. Tveganje zlomov je bilo pri ženskah v primerjavi s kontrolnimi osebami večje [11,5 % v primerjavi s 6,3 %, razmerje tveganj 1,82 (95 % IZ 1,37-2,41)] kot pri moških v primerjavi s kontrolnimi osebami (5,3 % v primerjavi s 4,3 %, razmerje tveganj 1,23 (95 % IZ 0,85-1,77)]. Potrebni so dodatni podatki, da bi ugotovili, ali po dolgotrajnem spremljanju obstaja tudi večje tveganje zlomov pri moških. Večina zlomov je bila zabeležena na zgornjih udih in distalnih delih spodnjih udov (glejte poglavje 4.4). V dvojno slepih kliničnih preskušanjih rosiglitazona je bila pojavnost zvišanja vrednosti ALT nad trikratno vrednost zgornje meje normalne vrednosti enaka kot pri placebo (0,2 %) in manjša kot pri primerjalnih učinkovinah (0,5 % metformin/sulfonilsečnine). Incidenca vseh neželenih učinkov, povezanih z jetri in biliarnim sistemom je bila < 1,5 % v vseh skupinah in podobna kot pri placebo.

Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

Po pridobitvi dovoljenja za uporabo rosiglitazona so poleg neželenih učinkov, odkritih med kliničnimi preskušnji poročali še o neželenih učinkih, ki so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov na osnovi podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet rosiglitazona

Neželen učinek	Pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	
hitro in prekomerno povečanje telesne mase	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema (glejte Bolezni kože in podkožja)	
anafilaktična reakcija	Zelo redki
Očesne bolezni	
edem makule	Redki
Srčne bolezni	
kongestivno srčno popuščanje/pljučni edem	Redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
disfunkcija jeter, ki se prvenstveno kaže s povišanjem vrednosti jetrnih encimov ⁵	Redki
Bolezni kože in podkožja (glejte Bolezni imunskega sistema)	
angioedem	Zelo redki
kožne reakcije (npr. urtikarija, srbenje, izpuščaj)	Zelo redki

⁵ Poročali so o redkih primerih zvišanja vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularni disfunkciji. V zelo redkih primerih so poročali tudi o smrtnih izidih.

Metformin

Podatki iz kliničnih preskušanj in podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki glede na organski sistem in kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti temeljijo na podatkih povzetka glavnih značilnosti zdravila za metformin, ki je na voljo v Evropski uniji.

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov metformina na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj in podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet

Neželen učinek	Pogostnost
Bolezni prebavil	
prebavni simptomi ⁶	Zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
laktacidoza	Zelo redki
pomanjkanje vitamina B12 ⁷	Zelo redki
Bolezni živčevja	
okus po kovini	Pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
motnje v delovanju jeter	Zelo redki
hepatitis	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	
urtikarija	Zelo redki
rdečina	Zelo redki
srbenje	Zelo redki

⁶ Prebavni simptomi, kot so navzea, bruhanje, driska, abdominalne bolečine in izguba apetita so se najpogosteje pojavili ob začetku zdravljenja in so v večini primerov minili spontano.

⁷ Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂, kar ima zelo redko lahko za posledico klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloblastna anemija).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki glede prevelikega odmerjanja zdravila AVANDAMET niso na voljo.

Na voljo pa so omejeni podatki glede prevelikega odmerjanja rosiglitazona pri ljudeh. V kliničnih študijah, kjer so prostovoljem dajali v enkratnih peroralnih odmerkih do 20 mg rosiglitazona, so le-te prostovoljci dobro prenašali.

Znatno preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko vodi do laktacidoze, ki pa je nujni primer in se mora zdraviti hospitalno.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga pač zahteva klinično stanje bolnika. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa, a ker je vezava rosiglitazona na proteine zelo močna, se ta s hemodializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije bigvanidnih in sulfonamidnih antidiabetikov. Oznaka ATC: A10BD03

Zdravilo AVANDAMET je kombinacija dveh antihiperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno pa je izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno

boleznijo tipa 2: rosiglitazonijevega maleata iz skupine tiazolidindionov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov. Tiazolidindioni primarno zmanjšujejo insulinsko rezistenco, bigvanidi pa zmanjšujejo endogeno produkcijo glukoze v jetrih.

Rosiglitazon

Rosiglitazon je selektiven agonist za nuklearni receptor PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) in sodi v tiazolidindionsko skupino antidiabetikov. Koncentracijo glukoze v krvi zmanjšuje tako, da zmanjšuje insulinsko rezistenco v adipoznem tkivu, skeletni miškulaturi in v jetrih.

Antihiperglikemično delovanje rosiglitazona so dokazali na vrsti živalskih modelov s sladkorno boleznijo tipa 2. Poleg tega je rosiglitazon pri živalskih modelih s sladkorno boleznijo tipa 2 ohranjal tudi delovanje β -celic, kar dokazuje zvečanje mase pankreasnih otočkov in vsebnosti insulina, ter preprečeval nastanek očitne hiperglikemije. Rosiglitazon pri miših in podganah ni spodbujal izločanja insulina iz trebušne slinavke ali sprožil hipoglikemije. Glavni metabolit (parahidroksisulfat) z močno afiniteto do topnega humanega PPAR γ je v raziskavi, ki je preučevala toleranco za glukozo pri debelih miših, izkazal sorazmerno visoko učinkovitost. Klinični pomen teh opažanj še ni v celoti pojasnjen.

V kliničnih preskušanjih so se učinki zniževanja ravni krvnega sladkorja zaradi rosiglitazona razvijali postopno, največje znižanje vsebnosti glukoze v plazmi, merjeno na tešče (FPG), se je pokazalo po približno 8 tednih zdravljenja. Izboljšana urejenost glikemije je povezana z zmanjšanjem koncentracije glukoze tako na tešče kot po jedi.

Rosiglitazon so povezovali s povečevanjem telesne mase. V raziskavah mehanizma delovanja se je pokazalo, da je prišlo do povečevanja telesne mase predvsem na račun povečevanja podkožnega maščevja ob zmanjševanju visceralne in intrahepatične maščobe.

V skladu z mehanizmom delovanja je rosiglitazon v kombinaciji z metforminom zmanjšal insulinsko rezistenco in izboljšal delovanje β -celic pankreasa. Izboljšana urejenost glikemije je bila povezana tudi z značilnim znižanjem prostih maščobnih kislin. Zaradi različnih, vendar komplementarnih mehanizmov delovanja ima kombinirano zdravljenje z rosiglitazonom in metforminom za posledico aditiven učinek na glikemičen nadzor.

V študijah, ki niso trajale več kot tri leta, je rosiglitazon, ki so ga dajali enkrat ali dvakrat dnevno v sklopu peroralnega zdravljenja z dvema zdraviloma skupaj z metforminom, povzročil dolgotrajno izboljšanje glikemičnega nadzora (FPG in HbA1c). Pri debelih bolnikih je bil učinek zniževanja glukoze še izrazitejši. Raziskave izidov zdravljenja z rosiglitazonom še niso končane, zato dolgoročna korist zaradi izboljšane glikemičnega nadzora še ni dokazana.

Pri 197 otrocih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 je bilo izvedeno 24-tedensko z učinkovino nadzorovano klinično preskušanje (rosiglitazon do 8 mg na dan ali metformin do 2.000 mg na dan). Izboljšanje vrednosti HbA1c v primerjavi z izhodiščem je doseglo statistični pomen le v skupini, ki je prejela metformin. Enakovrednosti rosiglitazona metforminu ni bilo mogoče dokazati. V primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pri otrocih pri zdravljenju z rosiglitazonom niso zaznali dodatnih težav z varnostjo. Podatki o dolgoročni učinkovitosti in varnosti pri otrocih niso na voljo.

Preskušanje ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) je bilo multicentrično, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje s 4- do 6-letnim zdravljenjem (mediano trajanje zdravljenja: 4 leta). V tem preskušanju so rosiglitazon v odmerkih 4 do 8 mg/dan primerjali z metforminom (500 mg do 2000 mg/dan) in glibenklamidom (2,5 do 15 mg/dan) pri 4351 preiskovancih z nedavno odkrito (≤ 3 leta) sladkorno boleznijo tipa 2, ki pred tem še niso dobivali zdravil. Med študijo (do 72 mesecev zdravljenja) je zdravljenje z rosiglitazonom statistično značilno zmanjšalo tveganje odpovedi monoterapije (glukoza v plazmi na tešče $> 10,0$ mmol/l) za 63 % v primerjavi z glibenklamidom (razmerje ogroženosti 0,37, interval zaupanja 0,30-0,45) in za 32 % v primerjavi z metforminom (razmerje ogroženosti 0,68, interval zaupanja 0,55-0,85). To pomeni kumulativno incidenco neuspeha zdravljenja 10,3 % z rosiglitazonom, 14,8 % z metforminom in 23,3 % z glibenklamidom. Zaradi drugih razlogov, ne zaradi neuspeha monoterapije, se je v celoti umaknilo 43 % preiskovancev v

skupini z rosiglitazonom, 47 % v skupini z glibenklamidom in 42 % v skupini z metforminom. Vpliv teh izsledkov na napredovanje bolezni ali na mikrovaskularne oz. makrovaskularne izide ni bil potrjen (glejte poglavje 4.8). V tej študiji so se opaženi neželeni učinki skladali z znanimi značilnostmi neželenih učinkov posameznih zdravil, vključno s stalnim povečanjem telesne mase med uporabo rosiglitazona. Dodatno so pri ženskah med uporabo rosiglitazona opazili večjo incidenco zlomov kosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preskušanje RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) je bilo velika (4.447 preiskovancev), odprta prospektivna kontrolirana študija (povprečno spremljanje 5,5 leta), v kateri so bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejeno z metforminom ali sulfonilsečnino, randomizirali na dodatek rosiglitazona ali metformina ali sulfonilsečnine. Sladkorna bolezen je pri teh bolnikih v povprečju trajala približno 7 let. Vnaprej določena primarna končna točka je bila kardiovaskularna hospitalizacija (ki je vključevala sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja) ali kardiovaskularna smrt. Povprečne odmerke na koncu randomiziranega zdravljenja prikazuje naslednjapreglednica:

Randomizirano zdravljenje†	Povprečni odmerek (std. odklon) na koncu randomiziranega zdravljenja
Rosiglitazon (bodisi SS bodisi metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonilsečnina (osnova: metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (osnova: sulfonilsečnina)	1995,5 (682,6) mg

*Podobni relativno učinkoviti odmerki (tj. približno pol največjega odmerka) za druge sulfonilsečnine (glibenklamid in gliklazid).

† Bolniki, ki so jemali v skladu z randomizacijo dodeljena zdravila v kombinaciji z ustreznim osnovnim zdravljenjem in so imeli podatke, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti.

Ugotovili niso nobene razlike v številu presojenih dogodkov primarne končne točke za rosiglitazon (321/2220) v primerjavi s primerjalno učinkovino (323/2227) (razmerje ogroženost 0,99, 95 % IZ 0,85-1,16), s čimer je izpolnjeno vnaprej opredeljeno merilo neinferiornosti 1,20 (p za neinferiornost = 0,02). Razmerja ogroženosti in intervali zaupanja za sekundarne končne točke so bili: smrt zaradi vseh vzrokov (razmerje ogroženosti 0,86, IZ 0,68-1,08), hudi srčni neželeni učinki ("MACE": Major Adverse Cardiac Events - kardiovaskularna smrt, akutni miokardni infarkt, možganska kap) (razmerje ogroženosti 0,93, IZ 0,74-1,15), kardiovaskularna smrt (razmerje ogroženosti 0,84, IZ 0,59-1,18), akutni miokardni infarkt (razmerje ogroženosti 1,14, IZ 0,80-1,63) in možganska kap (razmerje ogroženosti 0,72, IZ 0,49-1,06). V podštudiji dvotirno zdravljenje z dodanim rosiglitazonom po 18 mesecih ni bilo inferiorno kombinaciji sulfonilsečnine in metformina za znižanje HbA1c. V končni analizi po 5 letih so med uporabo randomiziranega dvotirnega kombiniranega zdravljenja pri bolnikih z rosiglitazonom dodanim metforminu ugotovili korigirano povprečno znižanje HbA1c v primerjavi z izhodiščem za 0,14 %, pri bolnikih s sulfonilsečnino dodano metforminu pa zvišanje za 0,17 % (p < 0,0001 za razliko med zdravljenji). Pri bolnikih, ki so jemali rosiglitazon dodan sulfonilsečnini, so ugotovili korigirano povprečno znižanje HbA1c za 0,24 %, pri bolnikih, ki so jemali metformin dodan sulfonilsečnini, pa znižanje za 0,10 % (p = 0,0083 za razliko med zdravljenji). Med zdravljenji, ki so vključevala rosiglitazon, so v primerjavi s primerjalno učinkovino ugotovili značilno več srčnega popuščanja (s smrtnim izidom ali brez njega) (razmerje ogroženosti 2,10, IZ 1,35-3,27) in zlomov kosti (razmerje tveganj 1,57, IZ 1,26-1,97) (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V celoti je v obdobju spremljanja kardiovaskularnih dogodkov izstopilo 564 bolnikov, 12,3 % tistih z rosiglitazonom in 13 % kontrolnih; to pomeni 7,2 % izgubljenih bolnikov-let spremljanja kardiovaskularnih dogodkov in 2,0 % izgubljenih bolnikov-let za spremljanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ne stimulira sekrecije insulina in potemtakem ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da inhibira glukoneogenezo in glikogenolizo;

- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen sintazo.

Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih tipov membranskih transporterjev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

Neodvisno od učinkovanja na glikemijo ima metformin pri ljudeh ugoden vpliv na presnovo lipidov. Slednje je bilo dokazano v kontroliranih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih raziskavah z uporabo terapevtskih odmerkov: metformin znižuje skupni holesterol, LDL-holesterol in raven trigliceridov.

Prospektivne randomizirane študije (UKPDS) ugotavljajo dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s čezmerno telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, kažejo:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katero koli s sladkorno boleznijo povezano komplikacijo v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnikov letno), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano zgolj dieto (43,3 primerov/1.000 bolnikov letno), $p = 0,0023$ ter v primerjavi s skupino, ki se je kombinirano zdravila s sulfonilsečnino, in skupino, ki je imela monoterapijo z insulinom (40,1 primerov/1.000 bolnikov letno), $p = 0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin – 7,5 primerov/1.000 bolnikov letno, samo dieta – 12,7 primerov/1.000 bolnikov letno, $p = 0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin – 13,5 primerov/1.000 bolnikov letno, samo dieta – 20,6 primerov/1000 bolnikov letno ($p = 0,011$), v primerjavi s skupinama s kombiniranim zdravljenjem s sulfonilsečnino in monoterapijo z insulinom – 18,9 primerov/1.000 bolnikov letno ($p = 0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin – 11 primerov/1.000 bolnikov letno, dieta sama – 18 primerov/1.000 bolnikov letno ($p = 0,01$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

AVANDAMET

Absorpcija

Značilnost absorpcije rosiglitazona in metformina v zdravilu AVANDAMET se statistično značilno ne razlikuje od posamičnih absorpcij rosiglitazonijevega maleata in metforminijevega klorida.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali AVANDAMET, hrana ni vplivala na AUC rosiglitazona ali metformina. Po obroku je bila C_{max} nižja (22 % za rosiglitazon in 15 % za metformin) in t_{max} zakasnen (za približno 1,5 ure pri rosiglitazonu in za 0,5 ure pri metforminu). Takšen vpliv hrane se ne šteje za klinično pomembnega.

Sledeče ugotovitve pojasnjujejo farmakokinetične lastnosti individualnih zdravilnih učinkovin v zdravilu AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost rosiglitazona po zaužitju tako 4 mg kot 8 mg peroralnega odmerka znaša približno 99 %. Rosiglitazon doseže najvišjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po zaužitju. Plazemske koncentracije zdravila so glede na razpoložljivo terapevtsko paleto približno sorazmerne z velikostjo odmerka.

Če se rosiglitazon zaužije s hrano, ne pride do spremembe celotne izpostavljenosti organizma (AUC), čeprav so v primerjavi z zaužitjem na tešče opazili manjše zmanjšanje C_{max} (za približno 20 do 28 %) in zakasnitev t_{max} (za približno 1,75 ure). Te majhne spremembe niso klinično pomembne in

potemtakem ni potrebno jemati rosiglitazona v posebej določenem času glede na obroke. Zvišanje želodčne pH-vrednosti ne vpliva na absorpcijo rosiglitazona.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih je volumen porazdelitve rosiglitazona znašal približno 14 litrov. Stopnja vezave rosiglitazona na plazemske proteine je visoka (približno 99,8 %) in nanjo ne vplivata koncentracija zdravila ali bolnikova starost. Stopnja vezave glavnega metabolita (parahidroksisulfata) na proteine je zelo visoka (> 99,99 %).

Presnova

Presnova rosiglitazona je zelo obsežna, saj se nobena začetna sestavina ne izloči v nespremenjeni obliki. Glavni presnovni poti sta N-demetilacija in hidroksilacija, ki jima sledi konjugacija s sulfatom in z glukuronsko kislino. Prispevek glavnega metabolita (parahidroksisulfata) k celotnemu antihiperglikemičnemu delovanju rosiglitazona pri človeku še niso dodobra pojasnili in ni izključeno, da morda tudi ta metabolit prispeva k delovanju. Kljub temu to ne vzbuja nikakršnih skrbi za varnost ciljnih ali posebnih skupin bolnikov, saj je oslajeno delovanje jeter kontraindikacija, klinične raziskave III. faze pa so vključevale znatno število starostnikov in bolnikov z blago do zmerno oslajenim delovanjem ledvic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se rosiglitazon pretežno presnavlja s pomočjo CYP2C8, malenkostno pa pripomore tudi CYP2C9.

Ker z rosiglitazonom ne pride do znatne *in vitro* inhibicije CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ali 4A, obstaja le majhna verjetnost pojava značilnih presnovnih interakcij z zdravili, ki jih presnavljajo našteti encimi P450. Rosiglitazon je *in vitro* pokazal zmerno inhibicijo CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) in majhno inhibicijo CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (glejte poglavje 4.5). Studija *in vivo* je o interakcijah z varfarinom pokazala, da rosiglitazon *in vivo* s substrati CYP2C2 medsebojno ne učinkuje.

Izločanje

Celoten očistek rosiglitazona iz plazme znaša okoli 3 l/uro, končna razpolovna doba izločanja rosiglitazona pa je približno 3 do 4 ure. Ni dokazov o tem, da bi se rosiglitazon zaradi uživanja enkrat ali dvakrat dnevno nepričakovano kopičil v telesu. Glavna pot izločanja je z urinom, s katerim se izločita približno dve tretjini zaužitega odmerka, medtem ko izločanje s fecesem predstavlja približno 25 % zaužitega odmerka. Od količine zdravila, ki se izloči s sečem in z blatom, ga nič ne ostane v nespremenjeni obliki. Končna razpolovna doba radioaktivno označenega zdravila znaša približno 130 ur, kar priča o tem, da je izločanje presnovkov zelo počasno. Pri večkratnem jemanju odmerkov je pričakovati kopičenje metabolitov v plazmi, še posebno kopičenje glavnega metabolita (parahidroksisulfata), za katerega se pričakuje 8-kratna akumulacija.

Posebne skupine bolnikov

Spol: Pri preučevanju farmakokinetike znotraj posameznih skupin bolnikov ni bilo opaznih razlik med farmakokinetičnimi lastnostmi rosiglitazona pri moških in ženskah.

Starostniki: Pri preučevanju farmakokinetike znotraj posameznih skupin bolnikov niso opazili, da bi starost kakor koli pomembneje vplivala na farmakokinetiko rosiglitazona.

Otroci in mladostniki: Populacijska farmakokinetična analiza pri 96 otrocih, starih od 10 do 18 let in težkih od 35 do 178 kg je pokazala, da je srednji navidezni očistek (CL/F) pri otrocih podoben kot pri odraslih. Pri posameznem otroku je bil navidezni očistek v istem razponu kot podatki za posameznega odraslega bolnika. Navidezni očistek pri otrocih dozdnevno ni odvisen od starosti, vendar pa se večja s telesno maso.

Oslajeno delovanje jeter: Pri bolnikih s cirozo in z zmerno oslajenim delovanjem jeter (Child-Pugh B) sta bili C_{max} in AUC nevezane učinkovine 2- do 3-krat višji kot pri zdravih osebah. Razlike med posamezniki so bile zelo velike, AUC nevezane učinkovine se je razlikoval tudi do 7-krat.

Insuficienca ledvic: Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic ali v zadnjem stadiju ledvične bolezni in s kronično dializo niso zasledili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rosiglitazona.

Metformin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku metformina je $t_{\max}$ dosežen v 2,5 urah. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500 mg tablete metformina približno 50 do 60 %. Po peroralno vzetem odmerku je v fecesu odkrit neabsorbiran delež znašal 20 do 30 %.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvideva se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na splošno pa je manjša od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, celo pri največjih dovoljenih odmerkih, maksimalna koncentracija metformina v plazmi ($C_{\max}$) ni presegla 4 µg/ml.

Hrana zmanjša obseg in rahlo zakasni absorpcijo metformina. Po dajanju odmerka 850 mg je bila opažena za 40 % manjša največja plazemska koncentracija, za 25 % zmanjšana AUC in 35-minutno podaljšanje pri doseganju največje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša kot največja koncentracija v plazmi, pojavita pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se giblje med 63 in 276 litri.

Presnova

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Metabolitov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže na izločanje metformina z glomerularno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bila končna razpolovna doba izločanja približno 6,5 ur. V primeru oslabiljene funkcijske sposobnosti ledvic se ledvični očistek zmanjša v sorazmerju s kreatininskim in tako se razpolovna doba izločanja podaljša, kar vodi v zvečanje vrednosti metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu AVANDAMET na živalih niso bile narejene. Sledeči podatki so bili ugotovljeni pri posamičnih raziskavah rosiglitazona ali metformina.

Rosiglitazon

Neželeni učinki, ki so bili opaženi pri raziskavah na živalih in bi utegnili imeti posledice za klinično uporabo zdravila, so naslednji: porast volumna plazme, ki ga spremlja znižanje števila eritrocitov in povečanje mase srca. Opazili so tudi zvečanje mase jeter, porast plazemske ALT (samo pri psih) in zvečano količino maščobnega tkiva. O podobnih učinkih poročajo tudi pri drugih tiazolidindionih.

V študijah vplivov na sposobnosti razmnoževanja so dajanje rosiglitazona podganam v srednjem in poznejšem obdobju brejosti povezovali s smrtjo zarodka in z upočasnitvijo njegovega razvoja. Poleg tega je rosiglitazon zaviral sintezo estradiola in progesterona v jajčnikih in zmanjševal koncentracijo obeh hormonov v plazmi, kar je posledično vplivalo na estrusne/menstrualne cikle in plodnost (glejte poglavje 4.4).

Pri živalskem modelu za familiarno adenomatozno polipozo (FAP) je zdravljenje z rosiglitazonom, ki so ga dajali v 200-kratni količini farmakološko aktivnega odmerka, povečalo število tumorjev v debelem črevesu. Pomen izsledkov še ni pojasnjen. Rosiglitazon je *in vitro* pospeševal diferenciacijo in preobrat mutagenih sprememb v rakavih celicah humanega debelega črevesa. Poleg tega rosiglitazon v vrsti genotoksičnih raziskav *in vivo* in *in vitro* ni pokazal genotoksičnosti pri dveh

vrstah glodavcev, ki so jih v sklopu raziskav z rosiglitazonom spremljali vse življenje, prav tako pa niso odkrili nobenih znakov o tumorjih debelega črevesa.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu, ki se naslanjajo na običajne farmakološke raziskave o varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, kancerogenem delovanju in vplivih na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev karboksimetilškrob
hipromeloza (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
povidon (E1201)
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozorni pretisni omoti (PVC/PVdC/aluminij). Škatle s 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) in 180 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. oktober 2003

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 20. oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 7.2, predstavljen v modulu 1.8.1. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in da deluje, preden da zdravilo v promet in toliko časa, kolikor bo zdravilo v uporabi.

Načrt upravljanja tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se zavezuje, da bo izvajal dodatne študije in farmakovigilančne dejavnosti, ki so podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, v skladu z verzijo 4 načrta obvladovanja tveganja (RMP – “Risk Management Plan”) predstavljenem v modulu 1.8.2. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih posodobitvah načrta obvladovanja tveganja, ki jih odobri Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernicami CHMP o sistemih za upravljanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini je treba dopolnjen RMP predložiti sočasno z naslednjim periodičnim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Razen tega je dopolnjen RMP treba predložiti:

- če se pridobijo novi podatki, ki lahko vplivajo na trenutne podatke o varnosti, načrt farmakovigilance ali dejavnosti za zmanjševanje tveganja.
- v 60 dneh, po pomembnem novem spoznanju (farmakovigilančnem ali za zmanjšanje tveganja).
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila (EMA).

PSUR-i

Po podaljšanju dovoljenja za promet, bo imetnik dovoljenja za promet letno predložil PSUR dokler CHMP ne določi drugače.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ZUNANJA OVOJNINA (Z BLUE BOX)
(NI ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT)**

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 1 mg rosiglitazona (kot maleat) in 500 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet
56 tablet
112 tablet
360 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 1 mg/500 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (Z BLUE BOX)****SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (3 x 112 TABLET)****1. IME ZDRAVILA**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 1 mg rosiglitazona (kot maleat) in 500 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje po več enot vsebuje 3 enote. Vsaka enota vsebuje 112 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/258/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 1 mg/500 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA (BREZ BLUE BOX)
- SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (112 TABLET)

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 1 mg rosiglitazona (kot maleat) in 500 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

112 tablet
Sestavni del pakiranja po več enot, ki vsebuje 3 enote. Vsaka enota vsebuje 112 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/258/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 1 mg/500 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 1 mg/500 mg tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SmithKline Beecham Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (Z BLUE BOX)
(NI ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT)

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 2 mg rosiglitazona (kot maleat) in 500 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet
56 tablet
112 tablet
360 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 2 mg/500 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (Z BLUE BOX)****SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (3 x 112 TABLET)****1. IME ZDRAVILA**

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 2 mg rosiglitazona (kot maleat) in 500 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje po več enot vsebuje 3 enote. Vsaka enota vsebuje 112 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/258/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 2 mg/500 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA (BREZ BLUE BOX)
SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (3 x 112 TABLET)

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 2 mg rosiglitazona (kot maleat) in 500 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

112 tablet
Sestavni del pakiranja po več enot, ki vsebuje 3 enote. Vsaka enota vsebuje 112 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/258/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 2 mg/500 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 2 mg/500 mg tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SmithKline Beecham Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ZUNANJA OVOJNINA (Z BLUE BOX)
(NI ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT)**

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 2 mg rosiglitazona (kot maleat) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
180 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 2 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA (Z BLUE BOX)****SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (2 x 56 TABLET, OVITIH S PROSOJNO PLASTIKO)****SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (3 x 56 TABLET, PAKIRANIH V ŠKATLO)****1. IME ZDRAVILA**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 2 mg rosiglitazona (kot maleat) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje po več enot vsebuje 2 enoti. Vsaka enota vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.
Pakiranje po več enot vsebuje 3 enote. Vsaka enota vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/258/013, 56 tablet, sestavni del pakiranja po več enot s 112 tabletami
EU/1/03/258/017, 56 tablet, sestavni del pakiranja po več enot s 168 tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 2 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA (BREZ BLUE BOX)
SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (56 TABLET)

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 2 mg rosiglitazona (kot maleat) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 tablet

Sestavni del pakiranja po več enot, ki vsebuje 2 enoti. Vsaka enota vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

56 tablet

Sestavni del pakiranja po več enot, ki vsebuje 3 enote. Vsaka enota vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/258/013, 56 tablet, sestavni del pakiranja po več enot s 112 tabletami
EU/1/03/258/017, 56 tablet, sestavni del pakiranja po več enot s 168 tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

avandamet 2 mg/1000 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SmithKline Beecham Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ZUNANJA OVOJNINA (Z BLUE BOX)
(NI ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT)**

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 4 mg rosiglitazona (kot maleat) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
180 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI**

avandamet 4 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA (Z BLUE BOX)****SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (2 x 56 TABLET, OVITIH S PROSOJNO PLASTIKO)****SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (3 x 56 TABLET, PAKIRANIH V ŠKATLO)****1. IME ZDRAVILA**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 4 mg rosiglitazona (kot maleat) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje po več enot vsebuje 2 enoti. Vsaka enota vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.
Pakiranje po več enot vsebuje 3 enote. Vsaka enota vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/258/014, 56 tablet, sestavni del pakiranja po več enot s 112 tabletami
EU/1/03/258/018, 56 tablet, sestavni del pakiranja po več enot s 168 tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

avandamet 4 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA (BREZ BLUE BOX)
SAMO ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (56 TABLET)

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 4 mg rosiglitazona (kot maleat) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 tablet

Sestavni del pakiranja po več enot, ki vsebuje 2 enoti. Vsaka enota vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

56 tablet

Sestavni del pakiranja po več enot, ki vsebuje 3 enote. Vsaka enota vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/258/014, 56 tablet, sestavni del pakiranja po več enot s 112 tabletami
EU/1/03/258/018, 56 tablet, sestavni del pakiranja po več enot s 168 tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

avandamet 4 mg/1000 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SmithKline Beecham Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmsko obložene tablete
AVANDAMET 2 mg/500 mg filmsko obložene tablete
AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
rosiglitazon/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Avandamet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Avandamet
3. Kako jemati zdravilo Avandamet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Avandamet
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO AVANDAMET IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Avandamet tablete vsebujejo kombinacijo dveh zdravilnih učinkovin - *rosiglitazona* in *metformina*. Ti dve zdravilni učinkovini uporabljamo za zdravljenje **sladkorne bolezni tipa 2**.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 telo ne proizvaja dovolj insulina (hormon, ki nadzira vrednost krvnega sladkorja) ali pa se telo na insulin, ki nastane v telesu, ne odzove normalno. Rosiglitazon in metformin delujeta skupaj tako, da omogočata boljšo izrabo v telesu nastalega insulina, kar pomaga zmanjšati vrednost krvnega sladkorja na normalno vrednost. Zdravilo Avandamet se lahko uporablja samo ali skupaj s sulfonilsečnino, drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO AVANDAMET

Pri zdravljenju sladkorne bolezni je pomembno, da natančno upoštevate vsa zdravnikova navodila, tako o dietni prehrani in življenjskem slogu kot jemanju zdravila Avandamet.

Ne jemljite zdravila Avandamet:

- če ste **alergični na** (*preobčutljivi za*) rosiglitazon, metformin ali katerikoli drugo sestavino zdravila Avandamet (*navedene v poglavju 6*).
- če ste **doživeli srčni napad ali imate hudo angino pectoris** in ste se zaradi tega zdravili v bolnišnici.
- če **imate** ali ste kdaj imeli **srčno popuščanje**.
- če **imate hude težave z dihanjem**.
- če **imate bolezen jeter**.
- če **prekomerno uživate alkoholne pijače** – redno ali občasno (npr. na zabavah) prekomerno uživanje alkoholnih pijač.
- če **imate diabetično ketoacidozo** (zaplet sladkorne bolezni s hitrim hujšanjem, siljenjem na bruhanje ali bruhanjem).
- če **imate bolezen ledvic**.
- če ste **zelo dehidrirani ali imate hudo okužbo** (*glejte 'Med jemanjem zdravila Avandamet morate obvestiti svojega zdravnika' v nadaljevanju poglavja 2*).

- če imate predvideno rentgensko preiskavo pri kateri vam bodo v žilo vbrizgali kontrastno sredstvo (glejte 'Med jemanjem zdravila Avandamet morate obvestiti svojega zdravnika' v nadaljevanju poglavja 2).
- če dojite (glejte 'Nosečnost in dojenje' v nadaljevanju poglavja 2).

➔ Posvetujte se s svojim zdravnikom, če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas. Ne jemljite zdravila Avandamet.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Avandamet

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila Avandamet ni priporočljiva, saj varnost in učinkovitost zdravila pri njih nista znani.

Če so vam ugotovili angino pectoris (bolečina v prsih) ali bolezen perifernih arterij (zmanjšan pretok krvi v noge):

➔ Posvetujte se s svojim zdravnikom, saj zdravilo Avandamet v tem primeru za vas morda ni primerno.

Stanja na katera morate biti pozorni

Zdravilo Avandamet in druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni lahko poslabšajo nekatera že obstoječa bolezenska stanja ali povzročijo hude neželene učinke. Da bi zmanjšali tveganje za pojav kakršnihkoli težav morate biti med jemanjem zdravila Avandamet pozorni na nekatere simptome. Glejte 'Stanja na katere morate biti pozorni' v poglavju 4.

Ovulacija se lahko obnovi

Pri ženskah, ki so zaradi bolezni jajčnikov (kot je sindrom policističnega jajčnika) neplodne, se lahko po začetku jemanja zdravila Avandamet ponovno pojavi ovulacija. Če se to nanaša na vas, morate za preprečitev neželene nosečnosti uporabljati ustrezno obliko kontracepcije (glejte 'Nosečnost in dojenje' v nadaljevanju poglavja 2).

Preverjati je treba delovanje ledvic

Delovanje ledvic je treba preverjati vsaj enkrat na leto oziroma pogosteje, če ste starejši od 65 let ali če imate okvarjeno delovanje ledvic.

Med jemanjem zdravila Avandamet morate obvestiti svojega zdravnika:

- če se pojavi dehidracija – na primer zaradi hudega bruhanja, driske ali visoke telesne temperature. V teh primerih lahko pride do močnejše izgube vode iz telesa (dehidracija). Posvetujte se s svojim zdravnikom, saj boste zdravilo Avandamet morda za nekaj časa morali nehati jemati.
- če imate predviden kirurški poseg v splošni anesteziji. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravila Avandamet ne jemljite vsaj 48 ur pred in po operaciji.
- če imate predvideno rentgensko preiskavo, pri kateri vam bodo v žilo vbrizgali kontrastno sredstvo. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravila Avandamet pred rentgensko preiskavo in še 48 ur po preiskavi ne jemljite. Pred nadaljevanjem zdravljenja bo zdravnik preveril delovanje ledvic.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste začeli jemati katerokoli novo zdravilo, vključno z zdravili iz zelišč in drugimi zdravili, ki jih lahko dobite brez recepta.

Nekatera zdravila lahko še posebej vplivajo na vrednost krvnega sladkorja:

- kortikosteroidi (uporabljamo jih pri zdravljenju vnetja), kot sta prednizolon ali deksametazon.

- agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 (uporabljamo jih pri zdravljenju **astme**), kot sta salbutamol ali salmeterol.
- diuretiki (uporabljamo jih za **odvajanje vode iz telesa**), kot sta furosemid ali indapamid.
- zaviralci ACE (uporabljamo jih pri zdravljenju **visokega krvnega tlaka**), kot sta enalapril ali kaptopril.
- gemfibrozil (uporabljamo ga za **zniževanje holesterola**).
- rifampicin (uporabljamo ga za zdravljenje **tuberkuloze** in drugih okužb).
- cimetidin (uporabljamo ga za zmanjševanje **kislosti želodčnega soka**).
- ➔ **Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katerokoli od teh zdravil.** Zdravnik bo preveril vrednost krvnega sladkorja, odmerek zdravila Avandamet pa bo morda moral spremeniti.

Nosečnost in dojenje

- **Uporaba zdravila Avandamet med nosečnostjo ni priporočljiva.** Če ste noseči ali bi lahko bili noseči, o tem obvestite svojega zdravnika še preden začnete jemati zdravilo Avandamet.
- Med jemanjem zdravila Avandamet **ne smete dojiti**. Sestavine zdravila lahko prehajajo v materino mleko in tako škodijo dojenemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Avandamet vsebuje laktozo

Avandamet tablete vsebujejo majhno količino laktoze. Bolniki z intoleranco za laktozo ali z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze **ne smejo jemati tega zdravila**.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO AVANDAMET

Pri jemanju Avandamet tablet natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Ne jemljite večjega odmerka od priporočenega. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Kakšen odmerek zdravila vzeti

Običajni začetni odmerek je ena kombinirana tableta (2 mg rosiglitazona in 1000 mg metformina) dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). (Takšen odmerek lahko vzamete tudi v obliki dveh 1 mg/500 mg tablet dvakrat na dan.)

Po približno 8 tednih zdravljenja bo zdravnik morda moral odmerek povečati. Največji odmerek je 4 mg rosiglitazona in 1.000 mg metformina dvakrat na dan. (Takšen odmerek lahko vzamete tudi v obliki dveh 2 mg/500 mg tablet dvakrat na dan.)

Kako jemati zdravilo

Tablete pogoltnite skupaj z vodo.

Najbolje je, da zdravilo Avandamet jemljete skupaj s hrano ali neposredno po hrani. Pri takšnem jemanju se zmanjša verjetnost želodčnih težav (vključno s slabo prebavo, siljenjem na bruhanje, bruhanjem in drisko).

Tablete jemljite vsak dan ob približno istem času. Upoštevajte vse zdravnikove nasvete o dietni prehrani.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Avandamet, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete preveč tablet, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Avandamet

Ne jemljite dodatnih tablet, da bi tako nadomestili pozabljeni odmerek. Vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času.

Ne prenehajte jemati zdravila Avandamet

Zdravilo Avandamet morate jemati tako dolgo kot vam to predpiše zdravnik. Če prenehate jemati zdravilo Avandamet, krvni sladkor ne bo več nadzorovan, vaše zdravstveno stanje pa se lahko poslabša. Če želite zdravilo prenehati jemati, se o tem najprej posvetujte s svojim zdravnikom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Avandamet neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Stanja na katera morate biti pozorni

Alergijske reakcije: Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Avandamet so alergijske reakcije zelo redke. Znaki vključujejo:

- privzdignjen in srbeč kožni izpuščaj (*koprivnica*).
 - oteklino, včasih obraza ali ust (*angioedem*), kar povzroča težave pri dihanju.
 - kolaps.
- ➔ **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom**, če se pojavi katerikoli od teh simptomov. **Zdravilo Avandamet nehajte jemati.**

Laktacidoza: Zvišanje vrednosti mlečne kisline v krvi (*laktacidoza*) je zelo redek neželeni učinek metformina. Najpogosteje se pojavi pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic. Simptomi laktacidoze vključujejo:

- hitro dihanje.
 - občutek hladu.
 - bolečino v želodcu, siljenje na bruhanje in bruhanje.
- ➔ **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom**, če opazite te simptome. **Zdravilo Avandamet nehajte jemati.**

Zastajanje tekočin in srčno popuščanje: Zdravilo Avandamet lahko povzroči zastajanje vode v telesu (*zastajanje tekočin*), kar povzroči oteklino in zvečanje telesne mase. Dodatna telesna tekočina lahko poslabša nekatere že prisotne težave s srcem ali povzroči srčno popuščanje. Verjetnost za to je večja, če že jemljete druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (kot je insulin), če imate težave z ledvicami ali če ste starejši od 65 let. **Redno spremljajte svojo telesno maso. Če se telesna masa hitro poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.** Simptomi srčnega popuščanja vključujejo:

- težko dihanje, prebujanje ponoči zaradi težkega dihanja.
 - hitro utrujenost po lahki telesni aktivnosti, kot je hoja.
 - hitro povečanje telesne mase.
 - oteklino gležnjev ali nog.
- ➔ **Čimprej obvestite svojega zdravnika**, če se pojavi katerikoli od teh simptomov – bodisi prvič ali pa če se simptom poslabša.

Nizek krvni sladkor (hipoglikemija): Če zdravilo Avandamet jemljete skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je verjetnost za prekomerno zmanjšanje krvnega sladkorja večja. Zgodnji simptomi nizkega krvnega sladkorja so:

- tresenje, znojenje, vrtoglavica.
- živčnost, palpitacije.
- lakota.

Stanje se lahko poslabša in pojavi zmedenost ter nezavest.

- ➔ **Čimprej obvestite svojega zdravnika**, če se pojavi katerikoli od teh simptomov. Zdravnik bo morda moral zmanjšati odmerke zdravil, ki jih jemljete.

Težave z jetri: Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Avandamet bo zdravnik s krvno preiskavo preveril delovanje jeter. Takšne preiskave lahko ponavlja v rednih časovnih presledkih. Znaki težav z jetri so lahko naslednji:

- siljenje na bruhanje in bruhanje.
- bolečina v trebuhu.
- izguba apetita.
- temno obarvan urin.

➔ **Čimprej obvestite svojega zdravnika**, če se pojavijo ti simptomi.

Težave z očmi: Zaradi otekline mrežnice na očesnem ozadju se lahko pojavi zamegljen vid (*makularni edem*), kar je težava bolnikov s sladkorno boleznijo. V redkih primerih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Avandamet in podobnimi zdravili poročali o novem pojavu ali poslabšanju že obstoječega makularnega edema.

➔ **Posvetujte se s svojim zdravnikom**, če ste kakorkoli zaskrbljeni za vaš vid.

Zlomi kosti: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko pride do zlomov kosti. Verjetnost, da se to zgodi, je lahko večja pri tistih osebah, zlasti ženskah, ki jemljejo zdravilo Avandamet več kot eno leto. Najpogostejši so zlomi nog in rok.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10** bolnikov:

- bolečina v želodcu, siljenje na bruhanje (*navzea*), bruhanje, driska ali izguba apetita.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 10** bolnikov:

- bolečina v prsih (*angina pectoris*).
- zlomi kosti.
- zmanjšanje števila krvnih celic (*anemija*).
- manjše zvišanje vrednosti holesterola v krvi, zvišanje vrednosti maščob v krvi.
- zvečanje telesne mase, povečanje apetita.
- omotica.
- zaprtost.
- prekomerno znižanje vrednosti krvnega sladkorja (*hipoglikemija*).
- otekline (*edem*) zaradi zastajanja vode v telesu.
- okus po kovini v ustih.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000** bolnikov:

- tekočina v pljučih (*edem pljuč*), ki povzroči težko dihanje.
- srčno popuščanje.
- otekline mrežnice na očesnem ozadju (*makularni edem*).
- okvara delovanja jeter (*zvišana vrednost jetrnih encimov*).

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 10.000** bolnikov:

- alergijske reakcije.
- vnetje jeter (*hepatitis*).
- zmanjšanje vrednosti vitamina B₁₂ v krvi.
- hitro in močno povečanje telesne mase zaradi kopičenja tekočine v telesu.
- zvišanje vrednosti mlečne kisline v krvi.

V primeru pojava neželenih učinkov

➔ Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali neprijeten ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA AVANDAMET

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Avandamet ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tablet, ki jih ne potrebujete več, ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja tablet, ki jih ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Avandamet

Zdravilni učinkovini sta rosiglitazon in metformin. Avandamet tablete so na voljo v različnih jakostih. Ena tableta vsebuje: 1 mg rosiglitazona in 500 mg metformina; 2 mg rosiglitazona in 500 mg metformina; 2 mg rosiglitazona in 1000 mg metformina ali 4 mg rosiglitazona in 1000 mg metformina.

Pomožne snovi so: natrijev karboksimetilškrob, hipromeloza (E464), mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat, povidon (E1201), magnezijev stearat, titanov dioksid (E171), makrogol in rdeči ali rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Avandamet in vsebina pakiranja

Avandamet 1 mg/500 mg tablete so rumene barve. Na eni strani imajo oznako "gsk", na drugi pa "1/500".

Avandamet 2 mg/500 mg tablete so blede rožnate barve. Na eni strani imajo oznako "gsk", na drugi pa "2/500".

Te jakosti sta na voljo v pretisnih omotih. Pakiranje vsebuje 28, 56, 112, 3x112 ali 360 filmsko obloženih tablet.

Avandamet 2 mg/1000 mg tablete so rumene barve. Na eni strani imajo oznako "gsk", na drugi pa "2/1000".

Avandamet 4 mg/1000 mg tablete so rožnate barve. Na eni strani imajo oznako "gsk", na drugi pa "4/1000".

Te jakosti sta na voljo v pretisnih omotih. Pakiranje vsebuje 14, 28, 56, 2x56, 3x56 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj ali jakosti tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Velika Britanija.

Izdavalec: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Španija.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími + 354 530 3700

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.