

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 2 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 2 mg rozyglitazonu.

Substancja pomocnicza

Zawiera laktozę (około 108 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletką).

Różowe tabletką powlekane z wytłoczonym napisem „GSK” na jednej stronie i „2” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozyglitazon jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2:

w monoterapii

- u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych, i nie można stosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję

w dwulekowej terapii doustnej z:

- metforminą u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, mimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy
- pochodnymi sulfonilomocznika, tylko u dorosłych z nietolerancją metforminy lub u tych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, mimo stosowania w monoterapii pochodnych sulfonilomocznika

w trzylekowej terapii doustnej z:

- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana mimo stosowania dwulekowej terapii doustnej (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie rozyglitazonem zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4 mg/dobę. Dawka może być zwiększona do 8 mg/dobę po ośmiu tygodniach, jeżeli konieczna jest lepsza kontrola glikemii. U pacjentów otrzymujących rozyglitazon w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Rozyglitazon może być stosowany raz lub dwa razy na dobę (w jednej dawce dobowej lub w dwóch dawkach podzielonych).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4 Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia)
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek. Dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania rozyglitazonu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno stosować rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Populacja dzieci i młodzieży

Nie ma danych dotyczących stosowania rozyglitazonu u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania rozyglitazonu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dostępne dane nie potwierdzają skuteczności leku w populacji dziecięcej, dlatego też jego stosowanie w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

W celu uzyskania lepszego przestrzegania przez pacjenta zaleceń odnośnie stosowania leku, wskazane jest aby lekarz zalecił pacjentowi przyjmowanie leku każdego dnia o tej samej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie rozyglitazonu jest przeciwwskazane u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na rozyglitazon lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- z niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (klasa I do IV wg NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- z zaburzeniami czynności wątroby
- z kwasicą ketonową lub stanem przedśpiączkowym, związanymi z cukrzycą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę lub pochodne sulfonylomocznika, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i ze zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Zwiększony nadzór zalecany jest w grupie pacjentów otrzymujących

rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą i insuliną. Podawanie rozyglitazonu należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

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

Leczenie skojarzone z insuliną

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

Niedokrwienie mięśnia sercowego

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

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

Zaburzenia oka

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

świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk płamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Zwiększenie masy ciała

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

Niedokrwistość

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

Hipoglikemia

Pacjenci otrzymujący rozyglitazon w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną mogą być narażeni na zależną od dawki hipoglikemię. Może być wówczas konieczny zwiększony nadzór nad pacjentem i zmniejszenie dawki produktu leczniczego stosowanego w terapii skojarzonej.

Trzylekowa terapia doustna

Stosowanie rozyglitazonu w trzylekowej terapii doustnej w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem retencji płynów i niewydolności serca, jak również z hipoglikemią (patrz punkt 4.8). Zalecane jest bardziej wnikliwe monitorowanie pacjenta i może być konieczne dostosowanie dawki pochodnych sulfonilomocznika. Podejmując decyzję o rozpoczęciu trzylekowej terapii doustnej należy wziąć pod uwagę zmianę leczenia na insulinę.

Zaburzenia kości

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

Inne

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

Rozyglitazon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Rozyglitazon należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorów CYP2C8 (np. ryfampicyna). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki rozyglitazonu w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.5).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie innych doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, takich jak metformina, glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z rozyglitazonem. Umiarkowane spożywanie alkoholu, podczas stosowania rozyglitazonu, nie ma wpływu na kontrolę glikemii.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Rozyglitazon został wykryty w mleku zwierząt eksperymentalnych. Nie wiadomo czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie produktu leczniczego. Dlatego rozyglitazonu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Wpływ na płodność

W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę (np. pacjentki z zespołem policystycznych jajników). Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę. Jeżeli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub jeżeli jest w ciąży, leczenie należy przerwać.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Dane z badań klinicznych

Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia rozyglitazonem działaniami niepożądanymi są zależne od dawki, reakcje związane z zatrzymaniem płynów, obejmujące obrzęki i niedokrwistość. Skojarzone leczenie rozyglitazonem i pochodną sulfonilomocznika może być związane z większą częstością hipoglikemii i niedokrwistości w porównaniu do monoterapii rozyglitazonem. Należy obserwować czy u pacjenta nie występuje zatrzymanie płynów, które może nasilić lub spowodować wystąpienie objawów przedmiotowych lub podmiotowych zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4).

Wymienione poniżej działania niepożądane dla każdego schematu leczenia przedstawiono z podziałem na układy narządowe oraz bezwzględną częstość występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$).

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

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych, stwierdzonych podczas badań klinicznych

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				
Niedokrwistość	często	często	często	często
Leukopenia			często	
Małopłytkowość			często	
Granulocytopenia				często
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
Hipercholesterolemia ¹	często	często	często	często
Hipertriglicerydemia	często		często	
Hiperlipidemia	często	często	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często	często	często
Zwiększenie łaknienia	często		niezbyt często	
Hipoglikemia		często	bardzo często	bardzo często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Zawroty głowy*		często	często	
Bóle głowy*				często

<i>Zaburzenia serca</i>				
Niewydolność serca ²		często	często	często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często	często	często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Zaparcia	często	często	często	często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i>				
Złamania kości ⁴	często	często	często	
Bóle mięśniowe*				często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Obrzęki	często	często	bardzo często	bardzo często

RSG – rozyglitazon w monoterapii; RSG + MET – rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą; RSG + SU - rozyglitazon w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika; RSG + MET + SU - rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

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

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

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonylomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca w trakcie trzylekowej terapii doustnej wynosiła 1,4 % w głównym badaniu przeprowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby, w porównaniu do 0,4 % w dwulekowej terapii metforminą z pochodnymi sulfonylomocznika. Częstość występowania niewydolności serca podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4 %, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1 %. Ponadto u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie I-II wg klasyfikacji NYHA, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badaniu klinicznym, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4 % pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5 % pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

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

randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych (9620 pacjentów, czas trwania każdego z badań >3 lat), w których porównywano rozyglitazon z niektórymi innymi zarejestrowanymi, doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi lub placebo, nie potwierdzono ani nie wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

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

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT, większej trzy razy niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2 %), i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5 % metformina i(lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich reakcji niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych była <1,5 % niezależnie od grupy leczonej i porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu

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

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

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na ochotnikach rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Rozyglitazon silnie wiąże się z białkami i nie jest usuwany drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwcukrzycowe, leki zmniejszające stężenie glukozy, z wyjątkiem insuliny,
kod ATC: A10 BG 02

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

Dane niekliniczne

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

Dane uzyskane w badaniach klinicznych

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

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

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

W badaniach prowadzonych maksymalnie przez 3 lata, podawanie rozyglitazonu raz lub dwa razy na dobę prowadziło do długotrwałej poprawy kontroli glikemii (FPG i HbA1c). Bardziej nasilone działanie hipoglikemizujące obserwowano u otyłych pacjentów. Nie prowadzono badań dotyczących

końcowej oceny wyników stosowania rozyglitazonu, dlatego też nie wykazano odległych korzyści związanych z lepszą kontrolą glikemii.

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial - ADOPT*) było wielośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znamienne zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32 % względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3 % w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8 % w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3 % w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43 % w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47 % w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42 % w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

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

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

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

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod względem zmniejszania stężenia HbA1c, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po

pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione stężenie HbA1c względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14 %, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonilomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17 % ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przerwano łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3 % grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13 % u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2 % pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0 % pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Populacja dzieci i młodzieży

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

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AVANDIA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2. (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Metabolizm rozyglitazonu jest wydajny, rozyglitazon nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja i hydroksylacja, po których następuje sprzężenie z siarczanem i kwasem glukuronowym. Udział głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) w ogólnej przeciwcukrzycowej aktywności rozyglitazonu nie został u ludzi dokładnie poznany i nie można wykluczyć, że metabolit odgrywa rolę w działaniu leku. Nie ma to jednakże znaczenia w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leku w docelowej populacji lub szczególnych populacjach, ponieważ niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie, a w badaniach klinicznych III fazy

uczestniczyło wielu pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

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

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamiennego hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) oraz słabo CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) (patrz punkt 4.5). Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

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

Szczególne populacje

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
hypromeloza
celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
stearynian magnezu

Otoczka tabletki

hypromeloza 6cP
dwutlenek tytanu (E171)
makrogol 3000
laktoza jednowodna
trójoctan glicerolu
czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/aluminium). 56, 112, 168 lub 180 tabletek powlekanych lub 56 tabletek powlekanych, blistry podzielne na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 11 lipca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 4 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 4 mg rozyglitazonu.

Substancja pomocnicza

Zawiera laktozę (około 105 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Pomarańczowe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „GSK” na jednej stronie i „4” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozyglitazon jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2:

w monoterapii

- u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych, i nie można stosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję

w dwulekowej terapii doustnej z:

- metforminą u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, mimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy
- pochodnymi sulfonilomocznika, tylko u dorosłych z nietolerancją metforminy lub u tych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, mimo stosowania w monoterapii pochodnych sulfonilomocznika

w trzylekowej terapii doustnej z:

- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana mimo stosowania dwulekowej terapii doustnej (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie rozyglitazonem zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4 mg/dobę. Dawka może być zwiększona do 8 mg/dobę po ośmiu tygodniach, jeżeli konieczna jest lepsza kontrola glikemii. U pacjentów otrzymujących rozyglitazon w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Rozyglitazon może być stosowany raz lub dwa razy na dobę (w jednej dawce dobowej lub w dwóch dawkach podzielonych).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4 Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia)
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek. Dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania rozyglitazonu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno stosować rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Populacja dzieci i młodzieży

Nie ma danych dotyczących stosowania rozyglitazonu u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania rozyglitazonu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dostępne dane nie potwierdzają skuteczności leku w populacji dziecięcej, dlatego też jego stosowanie w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

W celu uzyskania lepszego przestrzegania przez pacjenta zaleceń odnośnie stosowania leku, wskazane jest aby lekarz zalecił pacjentowi przyjmowanie leku każdego dnia o tej samej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie rozyglitazonu jest przeciwwskazane u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na rozyglitazon lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- z niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (klasa I do IV wg NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- z zaburzeniami czynności wątroby
- z kwasicą ketonową lub stanem przedśpiączkowym, związanymi z cukrzycą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę lub pochodne sulfonylomocznika, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i ze zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Zwiększony nadzór zalecany jest w grupie pacjentów otrzymujących

rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą i insuliną. Podawanie rozyglitazonu należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

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

Leczenie skojarzone z insuliną

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

Niedokrwienie mięśnia sercowego

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

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

Zaburzenia oka

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

świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk płamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Zwiększenie masy ciała

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

Niedokrwistość

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

Hipoglikemia

Pacjenci otrzymujący rozyglitazon w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną mogą być narażeni na zależną od dawki hipoglikemię. Może być wówczas konieczny zwiększony nadzór nad pacjentem i zmniejszenie dawki produktu leczniczego stosowanego w terapii skojarzonej.

Trzylekowa terapia doustna

Stosowanie rozyglitazonu w trzylekowej terapii doustnej w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem retencji płynów i niewydolności serca, jak również z hipoglikemią (patrz punkt 4.8). Zalecane jest bardziej wnikliwe monitorowanie pacjenta i może być konieczne dostosowanie dawki pochodnych sulfonilomocznika. Podejmując decyzję o rozpoczęciu trzylekowej terapii doustnej należy wziąć pod uwagę zmianę leczenia na insulinę.

Zaburzenia kości

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

Inne

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

Rozyglitazon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Rozyglitazon należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorów CYP2C8 (np. ryfampicyna). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki rozyglitazonu w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.5).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie innych doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, takich jak metformina, glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z rozyglitazonem. Umiarkowane spożywanie alkoholu, podczas stosowania rozyglitazonu, nie ma wpływu na kontrolę glikemii.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Rozyglitazon został wykryty w mleku zwierząt eksperymentalnych. Nie wiadomo czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie produktu leczniczego. Dlatego rozyglitazonu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Wpływ na płodność

W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę (np. pacjentki z zespołem policystycznych jajników). Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę. Jeżeli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub jeżeli jest w ciąży, leczenie należy przerwać.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Dane z badań klinicznych

Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia rozyglitazonem działaniami niepożądanymi są zależne od dawki, reakcje związane z zatrzymaniem płynów, obejmujące obrzęki i niedokrwistość. Skojarzone leczenie rozyglitazonem i pochodną sulfonilomocznika może być związane z większą częstością hipoglikemii i niedokrwistości w porównaniu do monoterapii rozyglitazonem. Należy obserwować czy u pacjenta nie występuje zatrzymanie płynów, które może nasilić lub spowodować wystąpienie objawów przedmiotowych lub podmiotowych zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4).

Wymienione poniżej działania niepożądane dla każdego schematu leczenia przedstawiono z podziałem na układy narządowe oraz bezwzględną częstość występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$).

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

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych, stwierdzonych podczas badań klinicznych

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				
Niedokrwistość	często	często	często	często
Leukopenia			często	
Małopłytkowość			często	
Granulocytopenia				często
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
Hipercholesterolemia ¹	często	często	często	często
Hipertriglicerydemia	często		często	
Hiperlipidemia	często	często	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często	często	często
Zwiększenie łaknienia	często		niezbyt często	
Hipoglikemia		często	bardzo często	bardzo często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Zawroty głowy*		często	często	
Bóle głowy*				często

<i>Zaburzenia serca</i>				
Niewydolność serca ²		często	często	często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często	często	często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Zaparcia	często	często	często	często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i>				
Złamania kości ⁴	często	często	często	
Bóle mięśniowe*				często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Obrzęki	często	często	bardzo często	bardzo często

RSG – rozyglitazon w monoterapii; RSG + MET – rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą; RSG + SU - rozyglitazon w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika; RSG + MET + SU - rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

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

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

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonylomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca w trakcie trzylekowej terapii doustnej wynosiła 1,4 % w głównym badaniu przeprowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby, w porównaniu do 0,4 % w dwulekowej terapii metforminą z pochodnymi sulfonylomocznika. Częstość występowania niewydolności serca podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4 %, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1 %. Ponadto u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie I-II wg klasyfikacji NYHA, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badaniu klinicznym, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4 % pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5 % pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

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

randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych (9620 pacjentów, czas trwania każdego z badań >3 lat), w których porównywano rozyglitazon z niektórymi innymi zarejestrowanymi, doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi lub placebo, nie potwierdzono ani nie wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

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

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT, większej trzy razy niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2 %), i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5 % metformina i(lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich reakcji niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych była <1,5 % niezależnie od grupy leczonej i porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu

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

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

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na ochotnikach rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Rozyglitazon silnie wiąże się z białkami i nie jest usuwany drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwcukrzycowe, leki zmniejszające stężenie glukozy, z wyjątkiem insuliny,
kod ATC: A10 BG 02

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

Dane niekliniczne

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

Dane uzyskane w badaniach klinicznych

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

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

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

W badaniach prowadzonych maksymalnie przez 3 lata, podawanie rozyglitazonu raz lub dwa razy na dobę prowadziło do długotrwałej poprawy kontroli glikemii (FPG i HbA1c). Bardziej nasilone

działanie hipoglikemizujące obserwowano u otyłych pacjentów. Nie prowadzono badań dotyczących końcowej oceny wyników stosowania rozyglitazonu, dlatego też nie wykazano odległych korzyści związanych z lepszą kontrolą glikemii.

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial* - ADOPT) było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znamienne zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32 % względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3 % w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8 % w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3 % w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43 % w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47 % w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42 % w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

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

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

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

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod

względem zmniejszania stężenia HbA1c, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione stężenie HbA1c względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14 %, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonilomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17 % ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przerwano łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3 % grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13 % u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2 % pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0 % pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Populacja dzieci i młodzieży

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

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AVANDIA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2. (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Metabolizm rozyglitazonu jest wydajny, rozyglitazon nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Główne drogi metabolizmu to N-demetylacja i hydroksylacja, po których następuje sprzężenie z siarczanem i kwasem glukuronowym. Udział głównego metabolitu (para-hydroksysiarczanu) w ogólnej przeciwcukrzycowej aktywności rozyglitazonu nie został u ludzi dokładnie poznany i nie można wykluczyć, że metabolit odgrywa rolę w działaniu leku. Nie ma to jednakże znaczenia w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leku w docelowej populacji lub szczególnych populacjach,

ponieważ niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie, a w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyło wielu pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

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

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamiennego hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) oraz słabo CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) (patrz punkt 4.5). Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

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

Szczególne populacje

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
hypromeloza
celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
stearynian magnezu

Otoczka tabletki

hypromeloza
dwutlenek tytanu (E171)
makrogol 3000
talk oczyszczony
laktoza jednowodna
trójoctan glicerolu
żółty tlenek żelaza (E172)
czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/aluminium). 7, 28, 56, 84, 90 lub 112 tabletek powlekanych lub 56 tabletek powlekanych, blistry podzielne na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 11 lipca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 8 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 8 mg rozyglitazonu.

Substancja pomocnicza

Zawiera laktozę (około 209 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Czerwonobrazowe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „GSK” na jednej stronie i „8” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozyglitazon jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2:

w monoterapii

- u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych, i nie można stosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję

w dwulekowej terapii doustnej z:

- metforminą u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, mimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy
- pochodnymi sulfonilomocznika, tylko u dorosłych z nietolerancją metforminy lub u tych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, mimo stosowania w monoterapii pochodnych sulfonilomocznika

w trzylekowej terapii doustnej z:

- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, u dorosłych (szczególnie dorosłych z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana mimo stosowania dwulekowej terapii doustnej (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie rozyglitazonem zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4 mg/dobę. Dawka może być zwiększona do 8 mg/dobę po ośmiu tygodniach, jeżeli konieczna jest lepsza kontrola glikemii. U pacjentów otrzymujących rozyglitazon w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę i przeprowadzić wcześniej staranną ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Rozyglitazon może być stosowany raz lub dwa razy na dobę (w jednej dawce dobowej lub w dwóch dawkach podzielonych).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4 Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia)
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek. Dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania rozyglitazonu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno stosować rozyglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Populacja dzieci i młodzieży

Nie ma danych dotyczących stosowania rozyglitazonu u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania rozyglitazonu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dostępne dane nie potwierdzają skuteczności leku w populacji dziecięcej, dlatego też jego stosowanie w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

W celu uzyskania lepszego przestrzegania przez pacjenta zaleceń odnośnie stosowania leku, wskazane jest aby lekarz zalecił pacjentowi przyjmowanie leku każdego dnia o tej samej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie rozyglitazonu jest przeciwwskazane u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na rozyglitazon lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- z niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (klasa I do IV wg NYHA)
- z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) (patrz punkt 4.4))
- z zaburzeniami czynności wątroby
- z kwasicą ketonową lub stanem przedśpiączkowym, związanymi z cukrzycą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zatrzymanie płynów i niewydolność krążenia

Tiazolidynodiony mogą powodować zatrzymanie płynów, które może nasilać lub przyspieszać wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca. Rozyglitazon może powodować zależne od dawki zatrzymanie płynów. Należy indywidualnie oceniać możliwy udział zatrzymania płynów w zwiększeniu masy ciała, ponieważ bardzo rzadko odnotowywano szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała będące wynikiem zatrzymania płynów. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza pacjentów otrzymujących jednocześnie insulinę lub pochodne sulfonylomocznika, u osób ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i ze zmniejszoną rezerwą sercową, należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, w tym zwiększenie masy ciała i objawy niewydolności serca. Zwiększony nadzór zalecany jest w grupie pacjentów otrzymujących

rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą i insuliną. Podawanie rozyglitazonu należy przerwać, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy pogorszenia wydolności serca.

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

Leczenie skojarzone z insuliną

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

Niedokrwienie mięśnia sercowego

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

Ostry zespół wieńcowy (OZW)

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku płamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również rozyglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem rozyglitazonu i obrzękiem płamki żółtej, jednakże lekarze powinni być

świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk płamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Zwiększenie masy ciała

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

Niedokrwistość

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

Hipoglikemia

Pacjenci otrzymujący rozyglitazon w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną mogą być narażeni na zależną od dawki hipoglikemię. Może być wówczas konieczny zwiększony nadzór nad pacjentem i zmniejszenie dawki produktu leczniczego stosowanego w terapii skojarzonej.

Trzylekowa terapia doustna

Stosowanie rozyglitazonu w trzylekowej terapii doustnej w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem retencji płynów i niewydolności serca, jak również z hipoglikemią (patrz punkt 4.8). Zalecane jest bardziej wnikliwe monitorowanie pacjenta i może być konieczne dostosowanie dawki pochodnych sulfonilomocznika. Podejmując decyzję o rozpoczęciu trzylekowej terapii doustnej należy wziąć pod uwagę zmianę leczenia na insulinę.

Zaburzenia kości

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

Inne

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

Rozyglitazon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Rozyglitazon należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C8 (np. gemfibrozyl) lub induktorów CYP2C8 (np. ryfampicyna). Należy dokładnie monitorować stan kontroli glikemii. Należy rozważyć dostosowanie dawki rozyglitazonu w zakresie zalecanego dawkowania lub zmianę sposobu leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.5).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie innych doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, takich jak metformina, glibenklamid czy akarboza, nie prowadziło do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z rozyglitazonem. Umiarkowane spożywanie alkoholu, podczas stosowania rozyglitazonu, nie ma wpływu na kontrolę glikemii.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Rozyglitazon został wykryty w mleku zwierząt eksperymentalnych. Nie wiadomo czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie produktu leczniczego. Dlatego rozyglitazonu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Wpływ na płodność

W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek, u których brak owulacji spowodowany był opornością na insulinę (np. pacjentki z zespołem policystycznych jajników). Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę. Jeżeli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub jeżeli jest w ciąży, leczenie należy przerwać.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Dane z badań klinicznych

Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia rozyglitazonem działaniami niepożądanymi są zależne od dawki, reakcje związane z zatrzymaniem płynów, obejmujące obrzęki i niedokrwistość. Skojarzone leczenie rozyglitazonem i pochodną sulfonilomocznika może być związane z większą częstością hipoglikemii i niedokrwistości w porównaniu do monoterapii rozyglitazonem. Należy obserwować czy u pacjenta nie występuje zatrzymanie płynów, które może nasilić lub spowodować wystąpienie objawów przedmiotowych lub podmiotowych zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4).

Wymienione poniżej działania niepożądane dla każdego schematu przedstawiono z podziałem na układy narządowe oraz bezwzględną częstość występowania. W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategorie częstości występowania dotyczą większej dawki rozyglitazonu. Kategorie te nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas trwania poszczególnych badań, warunków przed ich rozpoczęciem i wyjściowej charakterystyki pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalone na podstawie badań klinicznych nie muszą odpowiadać częstości ich występowania w codziennej praktyce klinicznej. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$).

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

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych, stwierdzonych podczas badań klinicznych

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych dla danego schematu leczenia			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				
Niedokrwistość	często	często	często	często
Leukopenia			często	
Małopłytkowość			często	
Granulocytopenia				często
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
Hipercholesterolemia ¹	często	często	często	często
Hipertriglicydemia	często		często	
Hiperlipidemia	często	często	często	często
Zwiększenie masy ciała	często	często	często	często
Zwiększenie łaknienia	często		niezbyt często	
Hipoglikemia		często	bardzo często	bardzo często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Zawroty głowy*		często	często	
Bóle głowy*				często
<i>Zaburzenia serca</i>				
Niewydolność serca ²		często	często	często
Niedokrwienie serca ^{3*}	często	często	często	często

<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Zaparcia	często	często	często	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości				
Złamania kości ⁴	często	często	często	
Bóle mięśniowe*				często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Obrzęki	często	często	bardzo często	bardzo często

RSG – rozyglitazon w monoterapii; RSG + MET – rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą; RSG + SU - rozyglitazon w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika; RSG + MET + SU - rozyglitazon w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

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

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

² Podczas dodawania rozyglitazonu do leczenia opartego na stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika (w terapii dwulekowej i trzylekowej) stwierdzano zwiększenie częstości występowania niewydolności serca, nasilającej się bardziej w przypadku stosowania 8 mg rozyglitazonu w porównaniu do stosowania 4 mg rozyglitazonu (całkowita dawka dobową). Częstość występowania niewydolności serca w trakcie trzylekowej terapii doustnej wynosiła 1,4 % w głównym badaniu przeprowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby, w porównaniu do 0,4 % w dwulekowej terapii metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika. Częstość występowania niewydolności serca podczas terapii skojarzonej z insuliną (rozyglitazon dodawany do już prowadzonego leczenia insuliną) wynosiła 2,4 %, zaś podczas stosowania samej insuliny – 1,1 %. Ponadto u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie I-II wg klasyfikacji NYHA, uczestniczących w kontrolowanym placebo, trwającym jeden rok badaniu klinicznym, stwierdzono pogorszenie lub możliwość pogorszenia wydolności serca u 6,4 % pacjentów leczonych rozyglitazonem, w porównaniu do 3,5 % pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

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

wykluczono potencjalnego ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Oceniane łącznie, dostępne dane dotyczące ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego są niejednoznaczne.

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

W badaniach klinicznych z rozyglitazonem, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT, większej trzy razy niż górna granica normy, była taka sama jak w przypadku placebo (0,2 %), i mniejsza niż w przypadku leków porównawczych (0,5 % metformina i(lub) pochodne sulfonilomocznika). Częstość występowania wszystkich reakcji niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych była <1,5 % niezależnie od grupy leczonej i porównywalna z placebo.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

W uzupełnieniu danych, pochodzących z badań klinicznych, w tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas terapii rozyglitazonem już po jego wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania określono jako: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu

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

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

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na ochotnikach rozyglitazon podawany był w pojedynczej dawce doustnej sięgającej 20 mg i nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Rozyglitazon silnie wiąże się z białkami i nie jest usuwany drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwcukrzycowe, leki zmniejszające stężenie glukozy, z wyjątkiem insuliny,
kod ATC: A10 BG 02

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

Dane niekliniczne

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

Dane uzyskane w badaniach klinicznych

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

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

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

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

Badanie ADOPT (ang. *A Diabetes Outcome Progression Trial* - ADOPT) było wielośrodkowym, kontrolowanym badaniem prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, trwającym 4-6 lat (średnio 4 lata), w którym porównywano rozyglitazon (w dawce od 4 do 8 mg/dobę) z metforminą (w dawce od 500 do 2000 mg/dobę) i glibenklamidem (w dawce od 2,5 do 15 mg/dobę) w grupie 4351 wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z rozpoznaną (w czasie ≤ 3 lat) cukrzycą typu 2. Podczas trwania badania (do 72 miesięcy leczenia) stosowanie rozyglitazonu znamienne zmniejszało ryzyko niepowodzenia monoterapii (FPG $> 10,0$ mmol/l) o 63 % względem glibenklamidu (HR 0,37, CI 0,30-0,45) i o 32 % względem metforminy (HR 0,68, CI 0,55-0,85). Oznacza to, że skumulowana częstość niepowodzenia terapii wynosiła 10,3 % w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 14,8 % w grupie pacjentów otrzymujących metforminę i 23,3 % w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid. Odsetek pacjentów, u których badanie przerwano z przyczyn innych, niż niepowodzenie monoterapii, wynosił odpowiednio 43 % w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon, 47 % w grupie pacjentów otrzymujących glibenklamid i 42 % w grupie pacjentów otrzymujących metforminę. Wpływ tych wyników na postęp choroby oraz na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe nie został określony (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane nie odbiegały od znanego profilu działań niepożądanych wszystkich stosowanych w tym badaniu leków; dotyczyło to również stopniowego zwiększania się masy ciała podczas terapii rozyglitazonem. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie częstości występowania złamań kości u kobiet przyjmujących rozyglitazon (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

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

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

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

Nie stwierdzono różnic w występowaniu weryfikowanego, pierwotnego punktu końcowego w grupie rozyglitazonu (321/2220) w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), co było jednoznaczne z osiągnięciem wstępnie przyjętego kryterium równoważności (non-inferiority) 1,20 ($p = 0,02$ dla kryterium non-inferiority). Wartości określające ryzyko względne i przedział ufności dla drugorzędowych punktów końcowych badania były następujące: śmiertelność ogólna (HR 0,86, CI 0,68-1,08), ciężki incydent sercowo-naczyniowy (MACE - Major Adverse Cardiac Events) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,84, CI 0,59-1,18), świeży zawał mięśnia sercowego (HR 1,14, CI 0,80-1,63) i udar mózgowy (HR 0,72, CI 0,49-1,06). W badaniu dodatkowym (sub-study) stwierdzono, że pod względem zmniejszania stężenia HbA1c, stosowanie rozyglitazonu w terapii dwulekowej przez 18 miesięcy jest nie gorsze, niż leczenie skojarzone metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po pięciu latach, w ostatecznej analizie pacjentów przydzielonych losowo do terapii dwulekowej, uśrednione

stężenie HbA1c względem wartości początkowych u osób otrzymujących rozyglitazon dodany do metforminy zmniejszyło się o 0,14 %, podczas gdy w grupie otrzymującej pochodną sulfonilomocznika dodaną do metforminy zwiększyło się o 0,17 % ($p=0,0083$ dla różnicy pomiędzy terapiami). Stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania niewydolności serca (w tym również przypadków zakończonych zgonem) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) i złamań kości (współczynnik ryzyka 1,57, CI 1,26-1,97) dla terapii zawierających rozyglitazon, w porównaniu z aktywnym leczeniem w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4 i 4.8). Z powodów związanych z układem sercowo-naczyniowym leczenie przerwano łącznie u 564 pacjentów, z czego u 12,3 % grupie pacjentów przyjmujących rozyglitazon i u 13 % u pacjentów w grupie kontrolnej; wartości te odpowiadają 7,2 % pacjento/lat dla chorych, którzy z tego powodu nie uczestniczyli w obserwacji incydentów sercowo-naczyniowych oraz 2,0 % pacjento/lat dla obserwacji w kierunku śmiertelności.

Populacja dzieci i młodzieży

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

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AVANDIA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2. (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Ponieważ w warunkach *in vitro* nie dochodzi do znamiennej hamowania przez rozyglitazon aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A lub 4A, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji metabolicznych z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy cytochromu P450 jest niewielkie. Rozyglitazon *in vitro* umiarkowanie hamował aktywność CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) oraz słabo CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) (patrz punkt 4.5). Badanie *in vivo* interakcji z warfaryną wykazało, że rozyglitazon nie wchodzi w interakcje z substratami CYP2C9 *in vivo*.

Eliminacja

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

Szczególne populacje

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość, podawanie rozyglitazonu szczurom w połowie ciąży powiązane było z obumieraniem płodów oraz opóźnieniem rozwoju płodów. Ponadto rozyglitazon hamował syntezę estradiolu i progesteronu przez jajniki oraz zmniejszał stężenie tych

hormonów, prowadząc tym samym do zaburzenia cykli rujowych i(lub) miesięczkowych i zaburzeń płodności (patrz punkt 4.4).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
hypromeloza
celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
stearynian magnezu

Otoczka tabletki =hypromeloza 6cP

dwutlenek tytanu (E171)
makrogol 3000
laktoza jednowodna
trójoctan glicerolu
czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PCW/aluminium). 7, 28, 84, 90 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 11 lipca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

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

Plan Zarządzania Ryzykiem

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

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

Ponadto zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć

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

- Na żądanie EMEA

Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSUR)

Po przedłużeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podmiot odpowiedzialny będzie przedkładał PSURy corocznie, o ile CHMP nie zdecyduje inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 2 mg tabletki powlekane
rozyglitazon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 2 mg rozyglitazonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych, blistry podzielne na dawki pojedyncze

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

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

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/137/002 56 tabletek
EU/1/00/137/003 112 tabletek
EU/1/00/137/013 168 tabletek
EU/1/00/137/016 180 tabletek
EU/1/00/137/004 56 tabletek, blistry podzielne na dawki pojedyncze

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

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

avandia 2 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 2 mg tabletki
rozyglitazon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 4 mg tabletki powlekane
rozyglitazon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 4 mg rozyglitazonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych, blistry podzielne na dawki pojedyncze

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

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

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/137/005 7 tabletek
EU/1/00/137/006 28 tabletek
EU/1/00/137/007 56 tabletek
EU/1/00/137/014 84 tabletki
EU/1/00/137/017 90 tabletek
EU/1/00/137/008 112 tabletek
EU/1/00/137/009 56 tabletek, blistry podzielne na dawki pojedyncze

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

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

avandia 4 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 4 mg tabletki
rozyglitazon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 8 mg tabletki powlekane
rozyglitazon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki zawiera maleinian rozyglitazonu w ilości odpowiadającej 8 mg rozyglitazonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę, dodatkowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

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

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/137/010 7 tabletek
EU/1/00/137/011 28 tabletek
EU/1/00/137/015 84 tabletki
EU/1/00/137/018 90 tabletek
EU/1/00/137/012 112 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

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

avandia 8 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVANDIA 8 mg tabletki
rozyglitazon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SmithKline Beecham Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

AVANDIA 2 mg, tabletki powlekane
AVANDIA 4 mg, tabletki powlekane
AVANDIA 8 mg, tabletki powlekane
rozyglitazon

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Spis treści ulotki:

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

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

Lek AVANDIA zawiera **rozyglitazon**, który jest **stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2** u dorosłych. U pacjentów z cukrzycą typu 2, wytwarzanie insuliny (hormonu kontrolującego stężenie glukozy we krwi) jest niewystarczające, albo reakcja na insulinę wytwarzaną przez organizm jest nieprawidłowa. Lek AVANDIA powoduje, że organizm lepiej wykorzystuje wytwarzaną przez siebie insulinę, co pomaga zmniejszyć stężenie glukozy we krwi do prawidłowych wartości.

Lek AVANDIA może być podawany sam lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanym w leczeniu cukrzycy (takimi jak metformina lub pochodne sulfonilomocznika).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU AVANDIA

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

Kiedy nie stosować leku AVANDIA:

- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na rozyglitazon lub którykolwiek z pozostałych składników leku AVANDIA (wymienionych w punkcie 6)**
 - **jeśli u pacjenta wystąpił zawał serca lub ciężka postać dławicy piersiowej, która była leczona w szpitalu**
 - **jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości niewydolność serca**
 - **jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby**
 - **jeśli u pacjenta występują cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie cukrzycy powodujące szybką utratę masy ciała, nudności lub wymioty, które może prowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego)**
- **Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przypuszcza, że występują u niego te okoliczności. Do tego czasu nie należy przyjmować leku AVANDIA.**

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek AVANDIA

Dzieci

Lek AVANDIA nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie wykazano skuteczności leku u dzieci.

Należy skonsultować się z lekarzem:

- **jeśli u pacjenta stwierdzono dławicę piersiową** (ból w klatce piersiowej) lub chorobę naczyń obwodowych (zmniejszenie dopływu krwi do nóg)
 - jeśli u pacjenta występuje **ciężka choroba nerek**
- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że którakolwiek z powyższych sytuacji go dotyczy, ponieważ lek AVANDIA może być nieodpowiednim lekiem dla tego pacjenta.

Stany, na które należy zwrócić uwagę

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

Możliwy powrót owulacji

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

Stosowanie leku AVANDIA z innymi lekami

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

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

- gemfibrozyl (stosowany w celu **zmniejszenia stężenia cholesterolu**)
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu **gruźlicy** i innych infekcji)
- ➔ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę w przypadku stosowania któregoś z tych leków.** Lekarz zaleci kontrolę stężenia glukozy we krwi i może zalecić zmianę dawki leku AVANDIA.

Ciąża i karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Lek AVANDIA zawiera laktozę

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK AVANDIA

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

Ile tabletek należy przyjmować

Zwykle stosowana początkowa dawka to 4 mg na dobę. Dawka ta może być przyjmowana w postaci jednej tabletki 4 mg raz na dobę lub w postaci jednej tabletki 2 mg dwa razy na dobę.

Po około 8 tygodniach lekarz może zalecić zwiększenie dawki. Maksymalna dawka leku AVANDIA wynosi 8 mg na dobę.

Jak przyjmować lek

Tabletki należy połykać popijając wodą. Lek AVANDIA można przyjmować zarówno w czasie posiłku jak i niezależnie od posiłku.

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku AVANDIA

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

Pominięcie zastosowania leku AVANDIA

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

Jeśli pacjent przerwie stosowania leku AVANDIA

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

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Stany, na które należy zwrócić uwagę

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

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

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

Zatrzymanie płynów i niewydolność serca: Lek AVANDIA może spowodować zatrzymanie wody w organizmie (zatrzymanie płynów), które prowadzi do obrzęków i zwiększenia masy ciała. Nadmiar płynu w organizmie może powodować pogorszenie istniejących chorób serca lub prowadzić do niewydolności serca. Jest to bardziej prawdopodobne, jeśli pacjent stosuje również inne leki przeciwcukrzycowe (takie jak insulina lub pochodne sulfonilomocznika), jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, lub jeśli pacjent jest w wieku powyżej 65 lat. **Należy regularnie kontrolować masę**

ciała; w przypadku szybkiego jej zwiększenia należy skontaktować się z lekarzem. Objawy niewydolności serca obejmują:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Częste działania niepożądane

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

- ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa)
- złamania kości
- zmniejszenie liczby komórek krwi (niedokrwistość)
- niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi
- zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
- zaparcia
- obrzęki spowodowane zatrzymaniem wody

Rzadkie działania niepożądane

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

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

Bardzo rzadkie działania niepożądane

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

- reakcje alergiczne
- szybkie i znaczne zwiększenie masy ciała spowodowane zatrzymaniem płynów

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych

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

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AVANDIA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku AVANDIA po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po oznaczeniu: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Jeśli pacjentowi pozostaną niepotrzebne tabletki, nie należy wyrzucać ich do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek AVANDIA

Substancją czynną leku jest rozyglitazon. Tabletki powlekane (tabletki) leku AVANDIA dostępne są w różnych dawkach. Każda tabletki zawiera odpowiednio: 2 mg, 4 mg lub 8 mg rozyglitazonu.

Inne składniki leku to: karboksymatyloskrobia sodowa (Typ A), hypromeloza, hypromeloza 6cP, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3000, trójoctan glicerolu i żelaza tlenek czerwony (E172). Tabletki 4 mg zawierają dodatkowo talk oczyszczony i żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek AVANDIA i co zawiera opakowanie

AVANDIA 2 mg ma postać różowych tabletek powlekanych, oznaczonych „GSK” na jednej stronie i „2” na drugiej. Tabletki dostarczane są w opakowaniach zawierających po 56, 112, 168 lub 180 tabletek powlekanych w blistrach, oraz po 56 tabletek powlekanych w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

AVANDIA 4 mg ma postać pomarańczowych tabletek powlekanych, oznaczonych „GSK” na jednej stronie i „4” na drugiej. Tabletki dostarczane są w opakowaniach zawierających po 7, 28, 56, 84, 90 lub 112 tabletek powlekanych w blistrach, oraz po 56 tabletek powlekanych w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

AVANDIA 8 mg ma postać czerwono-brązowych tabletek powlekanych, oznaczonych „GSK” na jednej stronie i „8” na drugiej. Tabletki dostarczane są w opakowaniach zawierających po 7, 28, 84, 90 lub 112 tabletek powlekanych w blistrach.

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Wytwórca: Glaxo Wellcome Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Francja.

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

**PRZYCZYNY JEDNORAZOWEGO DODATKOWEGO PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI
POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PRZYCZYNY JEDNORAZOWEGO DODATKOWEGO PRZEDŁUŻENIA WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Na podstawie oceny dostępnych informacji, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi stoi na stanowisku, że jakość, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego AVANDIA pozostają odpowiednio i wystarczająco potwierdzone. Dlatego Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego pozostaje pozytywny, jednakże uważa, że należy ściśle monitorować profil bezpieczeństwa produktu z następujących przyczyn:

Stosowanie rozyglitazonu jest związane z pewnymi zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi (związane z PPAR γ zatrzymanie płynów obejmujące niewydolność serca, zwiększenie masy ciała, niedokrwistość, obrzęk płamki żółtej oraz złamania kości) i potencjalnymi zagrożeniami (zaburzenia wątroby, niedokrwienie mięśnia sercowego podczas krótkotrwałego leczenia, wpływ na układ sercowo-naczyniowy podczas długotrwałego leczenia, skutki kliniczne zmian stężenie lipidów i rakotwórczość), które należy ściśle monitorować, zgłaszać w corocznych raportach PSUR i uwzględnić w Planie Zarządzania Ryzykiem.

Oczekiwane są również wyniki kilku badań, które dostarczą dalszych danych na temat ryzyka złamań kości i bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego.

Zatem, biorąc po uwagę profil bezpieczeństwa produktu leczniczego AVANDIA, który wymaga corocznego przedkładania raportów PSUR, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi stwierdził, że podmiot odpowiedzialny powinien z powodu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii złożyć po 5 latach jeden dodatkowy wniosek o przedłużenie ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.