



KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVANDAMET™ 2mg/500mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etken madde:

Her bir film tablet 2 mg rosiglitazon ve 500 mg metformin içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat ve sodyum nişasta glikolat

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film tablet

Bir yüzünde "gsk" diğer yüzünde 2/500 baskısı olan pembe renkli, oval film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

Avandamet, tip 2 diyabet (insüline bağımlı olmayan diyabet) tedavisi için diyet ve egzersize ilave olarak endikedir.

Avandamet, yalnız diyet ve egzersizle yeterli derecede kontrol altına alınamayan tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla başlangıç tedavisi olarak endikedir.

Avandamet, daha önceden rosiglitazon ve metformin kombinasyonu ile tedavi gören veya tek başına metformin ile yeterli derecede kontrol altına alınamayan tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla endikedir.

Avandamet, glisemik kontrolü sağlamak amacıyla sülfonilüre ile kombine edilerek kullanmak (oral üçlü kombinasyon tedavisi) için de endikedir.

Tip 2 diyabetin tedavisinde diyet kontrolü de bulunmalıdır. Kalori kısıtlaması, kilo kaybı ve egzersiz, insüline duyarlılığın gelişmesine yardımcı olduğundan, diyabet hastalarının uygun şekilde tedavisinde gereklidir. Bu sadece tip 2 diyabetin öncelikli tedavisinde değil, ayrıca ilaç tedavisinin etkinliğinin sürdürülebilmesi için de önem taşımaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında oral antidiyabetik kullanımına veya doz artırımına başlamadan önce, yetersiz glisemik kontrolün ikincil nedenleri, (örnek: enfeksiyon) araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Avandamet tedavisi hastaya göre özelleştirilmelidir. Açlık plazma glukozu (FPG) Avandamet'e verilen terapötik yanıtı kontrol etmek için kullanılmalıdır.

• Yetişkinler

Avandamet ile Başlangıç Tedavisi: Avandamet için önerilen başlangıç dozu, özellikle HbA_{1c} > % 11 veya FPG > 270 mg/dl olan hastalar için günde iki kez 2 mg/500 mg'dır. Bununla birlikte, bazı hastalarda günde bir kez 2 mg/500 mg'lık başlangıç dozu düşünülebilir. Dozun yavaş yavaş artırılması, büyük bir kısmı metformine bağlı gastrointestinal yan etkileri azaltabilir.

Hastalık 4 hafta sonra hala yeterince kontrol altına alınamamışsa, Avandamet dozu, günde 2 mg/500 mg'lık artışlarla, bölünmüş dozlar şeklinde verilen, günlük maksimum 8 mg/2000 mg'a kadar artırılabilir.

Avandamet ile İkinci Sıra Tedavisi: İkinci sıra tedavisi için Avandamet dozunun seçimi, hastanın halen kullanmakta olduğu rosiglitazon ve/veya metformin dozuna göre yapılmalıdır.

Metformin monoterapisi ile yeterli seviyede kontrol sağlanamayan hastalarda: Avandamet'in normal başlangıç dozu, halen alınmakta olan metformin dozuna 4 mg rosiglitazon (toplam günlük doz) ilave edilmek sureti ile saptanır (*bkz.* Tablo 1).

Rosiglitazon monoterapisi ile yeterli seviyede kontrol sağlanamayan hastalarda: Avandamet'in normal başlangıç dozu, halen alınmakta olan rosiglitazon dozuna 1000 mg metformin (toplam günlük doz) ilave edilmek sureti ile saptanır (*bkz.* Tablo 1).

Tablo 1 – Avandamet'in İkinci Sıra Tedavisi İçin Başlangıç Dozu

Önceki Tedavi	Normal Avandamet Başlangıç Dozu	
	Tablet (mg)	Tablet (sayı)
Toplam günlük doz		
Metformin *		
1000 mg/gün	2 mg/500 mg	Günde iki defa 1 tablet
2000 mg/gün	2 mg/1000 mg	Günde iki defa 1 tablet
Rosiglitazon		
4 mg/gün	2 mg/500 mg	Günde iki defa 1 tablet

*Kullandığı metformin dozu 1000 ve 2000 mg/gün arasında olan hastalarda, Avandamet tedavisinin başlangıcı bireysel olarak belirlenmelidir.

Ayrı tabletler halinde rosiglitazon + metformin kombinasyon tedavisinden geçiş: Avandamet'in başlangıç dozu halen alınmakta olan rosiglitazon ve metformin dozudur.

İlave glisemik kontrol gerekirse: Avandamet'in günlük dozu, önerilen maksimum toplam günlük doz olan 8 mg/2000 mg'a ulaşana dek, 4 mg'lık rosiglitazon ve/veya 500 mg'lık

metformin doz artışları ile kademeli olarak yükseltilebilir. Doz ayarlamasının tam etkisinin ortaya çıkması, rosiglitazon bileşeni için 8-12 hafta ve metformin bileşeni için 1-2 haftayı bulabilir.

Oral Üçlü Kombinasyon Tedavisi (Avandamet ve sülfonilüre) İçinde Avandamet:

Avandamet alan hastalar için, sülfonilürenin tavsiye edilen başlangıç dozunun ilave edilmesi düşünülebilir.

Metformin ve sülfonilüre alan hastalar için, Avandamet'in başlangıç dozu 4 mg/gün rosiglitazon ve halen alınmakta olan metformin dozunu karşılayan dozdur.

Oral üçlü kombinasyon tedavisi alan hastalar için, Avandamet'in başlangıç dozu halen alınmakta olan rosiglitazon ve metformin dozudur.

Sülfonilüre alan hastalar için, Avandamet'in tavsiye edilen başlangıç dozu özellikle HbA_{1c} > % 11 veya FPG > 270 mg/dL olan hastalar için günde 2 kez uygulanan 2 mg/500 mg'dır. Ancak bazı hastalarda günde 1 kez 2 mg/500 mg'lık başlangıç dozu düşünülebilir.

Avandamet'in sülfonilüre ile kombine edilerek uygulandığı hastalarda uygun klinik değerlendirmeyi takiben, sıvı retansiyonuna bağlı advers reaksiyon gelişimi riskini değerlendirebilmek için rosiglitazon bileşeni dikkatli bir şekilde 8 mg/gün'e çıkarılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*).

Diğer oral hipoglisemik ajanları kullanırken Avandamet tedavisine geçen hastalar üzerinde özel olarak Avandamet'in güvenilirliği ve etkinliğini inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Tip 2 diyabet tedavisinde yapılan herhangi bir değişiklik, glisemik kontrolde değişime yol açabileceğinden dikkatle ele alınmalı ve uygun şekilde izlenmelidir.

Avandamet bazı ilaçlar ile birlikte uygulandığında, rosiglitazon veya metformin dozunun ayarlanması gerekebilir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler, Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler*).

Uygulama Şekli

Avandamet, yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir. Avandamet'i yemeklerle birlikte veya yemek sonrasında almak metforminle ilişkili gastrointestinal belirtileri azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

- **Böbrek yetmezliği**

Avandamet, serum kreatinin seviyeleri 135 mikromol/l (1,52 mg/dl)'nin üzerindeki erkek hastalarda veya 110 mikromol/l (1,24 mg/dl)'nin üzerindeki kadın hastalarda kullanılmamalıdır (*Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

- **Karaciğer yetmezliği**

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A, 6 veya daha düşük puanlı) olan hastalarda, rosiglitazon dozunun ayarlanması gerekli değildir. Ancak metformin alındığında laktik asidoz riski söz konusu olduğundan, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda Avandamet kullanımı tavsiye edilmemektedir (*bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler, Karaciğer yetmezliği*).

- **Hafif - orta düzeyde kalp yetmezliği olan hastalarda Avandamet**

Hafif-orta düzeyde kalp yetmezliği (NYHA sınıf I veya II) olan hastalarda, rosiglitazon kontrendike olduğundan kullanılmamalıdır.

- **Pediyatrik popülasyon**

Avandamet'in 18 yaş altı çocuklarda kullanımını destekleyen herhangi bir veri olmadığından, bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

- **Geriatrik popülasyon**

İleri yaşlarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, Avandamet'in başlangıç ve idame dozu bu hasta grubunda düşük tutulmalıdır. Doz ayarlamaları böbrek fonksiyonları dikkatle değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Genel olarak, yaşlı, düşük veya kötü beslenmiş hastalarda Avandamet'in maksimum dozuna çıkılmamalıdır. Özellikle yaşlılarda, metformine bağlı gelişen laktik asidozu önlemek için böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

4.3 Kontrendikasyonlar

Avandamet aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosiglitazon, metformin hidroklorür veya preparat bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü (*bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddeler listesi*).
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA sınıf I - IV)
- Akut koroner sendrom (unstabil angina, ST yükselmeli ve ST yükselmez myokard enfarktüsü) (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)
- Dokularda hipoksiye yol açan akut veya kronik hastalıklar:
 - o Kalp veya solunum yetmezliği
 - o Yakın zamanda geçirilen miyokard enfarktüsü
 - o Şok
- Karaciğer bozukluğu
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)
- Diyabetik ketoasidoz ve Diyabetik prekoma
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon yetmezliği örneğin, serum kreatinin seviyeleri erkeklerde >1,52 mg/dl ve kadınlarda >1,24 mg/dl ve/veya kreatin klerensi < 70 ml/dakika (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)
- Böbrek fonksiyonlarını değiştirme olasılığı olan akut durumlar
 - o Dehidratasyon
 - o Şiddetli enfeksiyon

- Şok
 - İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)
 - Laktasyon
- İnsülin ile birlikte kullanımı

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiazolidindion grubu ilaçlar (rosiglitazon, pioglitazon) konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir ya da mevcut konjestif kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir. Bu nedenle, bu grup ilaçların kullanımı konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA Sınıf 1-4) kontrendikedir.

Laktik asidoz

Laktik asidoz, metformin birikimi nedeniyle meydana gelebilen ender fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin alan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları öncelikle ciddi böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda meydana gelmiştir. Laktik asidoz insidansı diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksiyle ilişkili olan herhangi bir durum gibi diğer iyi kontrol edilemeyen ilişkili risk faktörleri değerlendirilerek azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

Tanı:

Laktik asidoz, takiben koma gelişimine yol açan asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/l'nin altında plazma laktat seviyesi, artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranı diagnostik laboratuvar bulgularıdır. Metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa tıbbi ürünle yapılan tedavi hemen kesilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi*).

Böbrek fonksiyonu

Metformin böbrek yoluyla atıldığı için, serum kreatinin seviyeleri düzenli olarak gözlenmelidir.

- Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda en az yılda 1 kez
- Serum kreatin seviyeleri normal insanlardaki seviyenin üst sınırında olanlar ve yaşlı hastalarda yılda en az 2 - 4 kez

Böbrek yetmezliği gelişme olasılığı yüksek hastalarda, örneğin yaşlılarda veya dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, antihipertansif, diüretik ya da NSAİİ ile tedaviye başlama gibi böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda özel tedbirler alınmalıdır.

Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği

Tiazolidindionlar, konjestif kalp yetmezliğinin belirti ve bulgularını alevlendiren veya aniden ortaya çıkmasına yol açan sıvı retansiyonuna yol açabilir. Rosiglitazon doza bağlı olarak sıvı retansiyonuna yol açabilir. Sıvı retansiyonunun bir belirtisi olarak, hızlı ve aşırı kilo artışı çok

seyrek olarak bildirilmiştir bu yüzden sıvı retansiyonunun kilo artışına olan olası katkısı bireysel olarak değerlendirilmelidir. Tüm hastalar; özellikle birlikte sülfonilüre tedavisi alanlar, kalp yetmezliği riski altında olanlar ve düşük kardiyak rezervi olanlar kilo artışı ve kalp yetmezliği gibi sıvı retansiyonuyla ilişkili advers reaksiyon belirtileri ve bulguları yönünden izlenmelidir. Kardiyak durumda herhangi bir bozulma olursa AVANDAMET kullanımı kesilmelidir.

AVANDAMET'in sülfonilüre ile kombine edilerek kullanılması sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği riskindeki artışla ilişkili olabilir (*bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*).

AVANDAMET'in sülfonilüre ile kombine edilerek kullanılmasına başlamaya karar verirken diğer alternatif tedaviler de göz önünde bulundurulmalıdır. AVANDAMET'in özellikle sülfonilüre ile kombine edilerek kullanıldığı durumlarda hastanın çok yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Rosiglitazon kullanımı ile kalp yetmezliği, kalp yetmezliği hikayesi olan hastalarda daha sık bildirilmiştir; ödem ve kalp yetmezliği yaşlı hastalarda ve hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda daha sık bildirilmiştir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda sınırlı deneyim bulunduğundan bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır. NSAİİ'ler ve rosiglitazon sıvı retansiyonu ile ilişkili olduğundan, birlikte uygulanmaları ödem riskini artırabilir.

İnsülin ile kombinasyon

Rosiglitazon ile insülin kombinasyon halinde uygulandığında klinik çalışmalarda kalp yetmezliği insidansında bir artış gözlenmiştir. İnsülin ve rosiglitazon sıvı tutulumu ile ilişkilendirildiğinden eşzamanlı şekilde uygulanmaları ödem ve iskemik kalp hastalığı riskini artırabilir. Bu nedenle insülin ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Miyokard iskemisi

Literatürdeki mevcut veriler rosiglitazon tedavisinin artmış miyokard iskemik olaylar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İskemik kalp hastalığı ve/veya periferik arter hastalığında rosiglitazon kullanımı ile ilgili sınırlı klinik veri mevcuttur. Bu nedenle önlem olarak rosiglitazonun bu grup hastalarda özellikle miyokard iskemisi semptomları olanlarda kullanılmaması önerilir.

Akut koroner sendrom (AKS)

Rosiglitazon ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda akut koroner sendrom (AKS) yaşayan hastalar incelenmemiştir. Akut koroner olay yaşanan hastalarda rosiglitazon tedavisine başlanmamalıdır ve özellikle bu hastalarda kalp yetmezliği gelişimi potansiyeli göz önüne alındığında, akut fazda rosiglitazon tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. (*bkz. Bölüm 4.3 kontrendikasyonlar*)

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Pazarlama sonrası deneyimler sırasında rosiglitazon ile seyrek olarak hepatoselüler fonksiyon yetmezliği bildirilmiştir (*bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). Karaciğer enzimleri yükselmiş (ALT, normal değerlerin üst limitinden 2.5 kat fazla) hastalarda rosiglitazon ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bu nedenle bütün hastalarda AVANDAMET tedavisinden önce karaciğer enzimleri kontrol edilmeli ve periyodik olarak klinik değerlendirme yapılmalıdır. Başlangıçtaki karaciğer enzim seviyeleri yüksek (ALT normal değerlerin üst limitinden 2.5 kat fazla) olan veya herhangi

bir karaciğer hastalığı belirtisi olan hastalarda AVANDAMET tedavisine başlanmamalıdır. AVANDAMET tedavisi sırasında ALT seviyeleri normal üst limitin 3 katının üzerine çıkarsa karaciğer enzim seviyeleri olabildiğince çabuk tekrar değerlendirilmelidir. Eğer ALT seviyeleri normal üst limitin 3 katının üzerinde kalmaya devam ederse tedavi durdurulmalıdır. Eğer hastaların herhangi birinde açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, bitkinlik, anoreksi ve/veya koyu renkli idrarın da dahil olduğu hepatik fonksiyon yetmezliğini işaret eden belirtiler gelişirse karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Hastada AVANDAMET tedavisine devam edilip edilmeyeceği ile ilgili karar laboratuvar incelemeleri sonucu yapılan klinik değerlendirmeye göre verilmelidir. Eğer tedavi sırasında sarılık gözlenirse tedavi durdurulmalıdır.

Göz Bozuklukları

Pazarlama sonrası edinilen deneyimler sırasında rosiglitazon dahil tiyazolidindionlar ile görme keskinliğinde azalma ile birlikte yeni oluşan veya giderek kötüleşen, diyabetik maküler ödem bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğunda aynı zamanda periferik ödem de bildirilmiştir. Rosiglitazon ve maküler ödem arasında direkt bir ilişki olup olmadığı şüphelidir, ancak hekimler, hastalardan gelen görme rahatsızlıkları ile ilgili şikayetler olduğunda, maküler ödem ihtimaline karşı dikkatli olmalı ve uygun oftalmolojik yönlendirme göz önünde bulundurulmalıdır.

Kilo Artışı

Yapılan klinik çalışmalarda doza bağlı kilo artışı görülmektedir. Bu nedenle kilo artışı, kalp yetmezliği ile ilişkili sıvı retansiyonuna bağlı olabileceğinden yakından izlenmelidir.

Anemi

Hemoglobin seviyesindeki azalma, rosiglitazon tedavi dozuyla ilişkilidir. Tedaviden önce hemoglobin seviyesi düşük olan hastalarda AVANDAMET tedavisi sırasında anemi gelişme riski yüksektir.

Hipoglisemi

Avandamet'i sülfonilüre ile birlikte kombine tedavi şeklinde alan hastalar doz ile ilişkili hipoglisemi riski altında olabilirler. Hastaların yakından izlenmesi ve birlikte uygulanan ajanın dozunun azaltılması gerekli olabilir.

Cerrahi

Metformin, dolayısıyla da Avandamet, genel anestezi uygulanacak elektif cerrahi girişimlerden 48 saat önce kesilmeli ve ameliyattan sonra en az 48 saat geçmeden tekrar başlanmamalıdır.

İyotlu kontrast madde

Radyolojik çalışmalarda, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu yüzden, metformin bileşeni nedeniyle, incelemeye önce veya inceleme sırasında Avandamet kesilmeli ve işlemten sonra 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır (*bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Kemik bozuklukları

Uzun süreli yapılan bir çalışmada, rosiglitazon monoterapisi alan kadın hastalarda kemik kırığı (ayak, el ve kol) insidansında artış olduğu gözlenmiştir (*bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). İnsidans artışı tedavinin birinci yılından sonra gözlenmiştir ve tedavi süresi boyunca devam etmiştir. Rosiglitazon ile tedavi edilen hastaların takibi sırasında, özellikle kadın hastalarda kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyabet ve kan glukoza kontrolü

Terapötik yanıtın izlenmesi için periyodik açlık kan glukoza ve HbA1c ölçümleri yapılmalıdır.

Herhangi bir diyabetik tedavi rejimi ile stabilize edilen bir hasta ateş, travma, enfeksiyon veya cerrahi gibi stres koşullarına maruz kaldığında glisemik kontrolde geçici bir bozulma meydana gelebilir. Bu gibi durumlarda AVANDAMET tedavisinin kesilmesi ve geçici bir süre insülin uygulanması gerekli olabilir. AVANDAMET akut epizod geçtikten sonra yeniden uygulanabilir.

Normal kullanım şartlarında tek başına metformin alan hastalarda hipoglisemi meydana gelmemekle birlikte kalori alımı yetersiz olduğunda, alınan kalori yoğun egzersiz için yeterli olmadığı veya hipoglisemik maddeler (sülfonilüre veya insülin gibi) veya alkolle eşzamanlı kullanım sırasında hipoglisemi meydana gelebilir.

Yaşlı, zayıf veya kötü beslenen hastalar ve adrenal veya hipofiz yetmezliği veya alkol intoksikasyonu olan hastalar hipoglisemik etkilere özellikle duyarlıdır. Hipogliseminin yaşlı hastalarda veya β -adrenerjik blokerler alan hastalarda ayırt edilmesi zor olabilir.

Diğer hipoglisemik maddeler ile kombinasyon halinde rosiglitazon alan hastalarda hipoglisemi riski söz konusu olabilir ve eşzamanlı kullanılan maddenin dozunun azaltılması gerekebilir.

Diğer önlemler

Yapılan klinik çalışmalar sırasında premenopozal kadınlar rosiglitazon almıştır. Bununla birlikte klinik öncesi çalışmalarda hormonal dengesizlik görülmesine rağmen (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri*) ve menstrüel bozuklukla ilişkili, anlamlı herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir. İnsülin duyarlılığındaki iyileşmenin sonucu olarak, insülin direnci nedeniyle anovülatuar olan kadınlarda ovulasyon yeniden başlayabilir. Hastalar, gebelik riski konusunda uyarılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon*).

AVANDAMET, CYP2C8 inhibitörleriyle (örneğin gemfibrozil) veya indükleyicileriyle (örneğin rifampisin) rosiglitazonun farmakokinetiği üzerindeki etkileri nedeniyle birlikte dikkatli uygulanmalıdır (*bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*). Ayrıca metforminin farmakokinetiği üzerindeki etkileri nedeniyle böbrek tübüllerinden sekresyonla vücuttan atılan katyonik ilaçlarla (örneğin simetidin) birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır. Glisemik kontrol yakından izlenmelidir. Tavsiye edilen dozlamaya uygun olarak rosiglitazon dozunun ayarlanması veya diyabetik tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir (*bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Tüm hastalar gün içinde karbonhidrat alımlarının dengeli dağılımını sağlayacak şekilde diyetlerine devam etmelidir.

Aşırı kilolu hastalar kalori kısıtlaması yapılan diyetlerine devam etmelidir.

Diyabetin izlenmesi için düzenli laboratuvar testleri yapılmalıdır.

AVANDAMET tabletleri laktoz içerir ve bu nedenle galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir görülen kalıtsal sorunları olan hastalara uygulanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AVANDAMET ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır, ancak klinik çalışmalar ve yaygın klinik kullanım sırasında aktif maddelerle birlikte uygulandıklarında beklenmeyen herhangi bir etkileşim görülmemiştir. Aşağıdaki ifadeler her aktif madde için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

Rosiglitazon

Sitokrom P450 tarafından metabolize edilen ilaçlar: *In vitro* ilaç metabolizması çalışmaları, rosiglitazonun klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda başlıca P450 enzimlerinin hiçbirini inhibe etmediğini göstermektedir. *In vitro* veriler, rosiglitazonun daha çok CYP2C8, daha düşük bir derecede ise CYP2C9 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir.

Rosiglitazonun gemfibrozil (CYP2C8 inhibitörü) ile birlikte uygulanması, rosiglitazonun plazma konsantrasyonlarının 2 kat artışı ile sonuçlanmıştır. Doza bağlı advers reaksiyon riskinin artma ihtimali olduğundan rosiglitazon dozunun azaltılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Rosiglitazonun rifampisin (CYP2C8 indükleyici) ile birlikte uygulanması, rosiglitazonun plazma konsantrasyonlarında % 66 azalmayla sonuçlanmıştır. Diğer indükleyicilerin (örneğin fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John 's wort) de rosiglitazon maruziyetini etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir. Rosiglitazon dozunun artırılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CYP2C9 süstratları veya inhibitörleriyle klinik olarak anlamlı etkileşim beklenmemektedir.

Glibenklamid ve akarboz gibi oral antihiperglisemik ajanlarla birlikte yapılan uygulama klinik yönden rosiglitazonla ilişkili herhangi bir farmakokinetik etkileşim ile sonuçlanmamıştır.

Digoksin, CYP2C9 süstratı varfarin, CYP3A4 süstratı nifedipin, etinilöstradiol veya nöretindron rosiglitazonla birlikte uygulandıktan sonra klinik olarak ilişkili etkileşim gözlenmemiştir.

Digoksin: 14 gün boyunca oral yolla uygulanan rosiglitazonun (günde bir kez 8 mg) tekrarlayan dozları sağlıklı gönüllülerde digoksinin (günde bir kez 0.375 mg) kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Varfarin: Rosiglitazonun tekrarlayan dozları, varfarin enantiomerlerinin kararlı durum farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan önemli bir etki yaratmamıştır.

Etanol: Rosiglitazon ile tedavi edilen tip 2 diyabet hastalarında tek bir kez orta düzeyde alınan alkol akut hipoglisemi riskini artırmamıştır.

Ranitidin: Ranitidin ile önceden tedavi gören (4 gün boyunca günde iki kez 150 mg) sağlıklı gönüllülerde, ne tek oral ne de intravenöz rosiglitazon dozlarının farmakokinetiği değişmemiştir. Bu sonuçlar, oral rosiglitazon absorpsiyonunun, gastrointestinal pH'da artış olduğu durumlarda değişmediğini göstermektedir.

Metformin

Furosemid: Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen tez dozluk bir metformin-furosemid ilaç etkileşim çalışması, her iki bileşenin farmakokinetik parametrelerinin birlikte uygulamadan etkilendiğini göstermiştir. Furosemid, metforminin renal klerensinde önemli bir değişiklik meydana getirmeden, metforminin plazma ve kan C_{maks} 'ını % 22, kan EAA'sını ise % 15 oranında yükseltmiştir. Metforminle birlikte uygulandığında, furosemidin C_{maks} 'ı ve EAA'sı tek başına uygulamaya göre sırasıyla % 31 ve % 12 oranında düşüş göstermiştir. Furosemidin terminal yarılanma ömrü % 32 oranında azalmış renal klerensinde önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir. Kronik olarak birlikte uygulandıklarında metformin ve furosemid arasında meydana gelecek etkileşim hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Nifedipin: Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan tek dozluk bir metformin-nifedipin ilaç etkileşim çalışması, nifedipinin metforminle birlikte uygulanmasının plazma metformin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla % 20 ve % 9 oranında artırdığını göstermiştir ayrıca idrarla atılan metformin miktarını artırmıştır. T_{maks} değeri ve yarılanma ömrü etkilenmemiştir. Nifedipinin, metforminin emilimini artırdığı gözlenmiştir. Metforminin nifedipin üzerindeki etkisi minimal düzeydedir.

Katyonik İlaçlar: Renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örneğin, amilorid, digoksin, prokainamid, morfin, kinidin, kinin, ranitidin, triamteren, trimetoprim ve vankomisin), ortak renal tübüler taşıma sistemleri için rekabet halinde oldukları için, teorik olarak etkileşime girme potansiyeline sahiptirler. Sağlığı normal olan yedi gönüllü üzerinde yapılan çalışmada günde iki kez uygulanan 400 mg simetidin'in metforminin sistemik maruziyetini (EAA) % 50 ve C_{maks} 'ını da % 81 oranında artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, metformin renal tübüler sekresyonla elimine edilen katyonik ilaçlarla birlikte uygulandığında, glisemik kontrolün yakından takip edilmesi ve diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Alkol: Avandamet'in metformin bileşeni nedeniyle, akut alkol zehirlenmesinde (özellikle açlık, malnutrisyon veya hepatik yetmezlik vakalarında) laktik asidoz riski artmaktadır (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). Aşırı alkol ve alkol içeren tıbbi ürünleri almaktan kaçınınız.

İyotlu kontrast maddeler: İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir, bu da metformin birikimine ve laktik asidoz riskine yol açar. Metformin test yapılmadan önce veya test sırasında kesilmeli, 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır.

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar: Glikokortikoidler (sistemik veya lokal yolla verilenler), beta-2 agonistler ve diüretikler intrensek hiperglisemik aktiviteye sahiptir. Hastalar bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin başlangıcında kan glukoz seviyeleri daha sık kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu takdirde diğer ilaç ile tedavi sırasında ve sonlandırılmasından sonra antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

ACE inhibitörleri kan şekeri seviyesini düşürebilir. Gerekli olduğu takdirde diğer tıbbi ürün ile tedavi sırasında antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

Diğer ilaçlar: Bazı ilaçlar hiperglisemiye yol açma eğiliminde olduklarından, glisemik kontrolün bozulmasına neden olabilirler. Bu ilaçlar arasında tiazidler ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinic asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanal blokerleri ve izoniazid yer almaktadır. Benzer ilaçlar Avandamet alan hastalara verildiğinde, yeterli seviyede glisemik kontrol sağlamak için hastalar yakından izlenmelidir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan tek dozlu etkileşim çalışmalarında metformin ve propranolol ile metformin ve ibuprofen birlikte verildiklerinde birbirinden etkilenmemiştir.

Metforminin plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, salisilatlar, sülfonamidler, kloramfenikol ve probenesid gibi yüksek derecede proteine bağlanan ilaçlarla etkileşme olasılığı düşüktür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik ketegori: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Rosiglitazon ve metforminin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Rosiglitazonun insan plasentasından geçtiği ve fetal dokularda tespit edilebilir olduğu bildirilmiştir. Hamile kadınlarda rosiglitazon kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hayvan çalışmaları reproduktif toksisitesinin olduğunu göstermiştir (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). İnsanlar için olası riskler bilinmemektedir.

Bu nedenle gebelik sırasında AVANDAMET kullanılmamalıdır. Eğer hasta hamile kalmak isterse veya hamilelik oluşursa anneye sağlayacağı olası fayda, fetüse gelebilecek olası zararı karşılamadığı durumda AVANDAMET kullanımı kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Rosiglitazon ve metforminin her ikisi de deney hayvanlarının sütünde tespit edilmiştir. Emzirme sırasında bebeğin tıbbi ürüne maruz kalıp kalmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle AVANDAMET emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (*bkz. Bölüm 4.4 Kontraendikasyonlar ve Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

Üreme yeteneği/fertilite

Rosiglitazon ile yapılan tedavi diğer tiazolidindionlarda olduğu gibi bazı premenopozal anovülatör kadınlarda ovülasyona neden olabilir. İnsülin duyarlılığının iyileşmesinin bir sonucu olarak bu hastaların Avandamet kullandıkları sırada yüksek gebe kalma riski altında olabilirler. Bu nedenle

premenopozal kadınlarda uygun kontraseptif kullanımı tavsiye edilmelidir. Bu olası etki spesifik olarak klinik çalışmalarla araştırılmamıştır, bu nedenle oluşma sıklığı bilinmemektedir.

Klinik öncesi çalışmalar sırasında hormonal dengesizlik görülse de bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Beklenmedik şekilde menstrüel fonksiyon bozukluğu oluşursa (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri*) Avandamet tedavisinin devamının faydası tekrar gözden geçirilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AVANDAMET'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR), sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Sıklık kategorileri: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000 - < 1/1000$) ve çok seyrek ($< 1/10,000$) şeklinde değerlendirilmiştir.

Avandamet

Klinik çalışmalarda Avandamet'in güvenilirlik profili bileşenlerin kendi profiline benzer bulunmuştur.

Aşağıdaki ifadeler, rosiglitazon ve metforminin bireysel istenmeyen etki profiline dair bilgileri yansıtmaktadır.

Rosiglitazon

Klinik Çalışma Verileri

Advers reaksiyonlar, sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Doza bağlı yan etkiler için, sıklık kategorisi, daha yüksek rosiglitazon dozunu yansıtmaktadır. Sıklık kategorileri diğer faktörleri, örneğin çalışma süresini, önceden var olan durumları ve hastaların başlangıç özelliklerini içermemektedir. Klinik çalışma deneyimine dayalı oluşturulan yan etki sıklık kategorileri, normal klinik uygulama sırasında ortaya çıkan istenmeyen olayların sıklığını yansıtmayabilir.

Tablo 1'de rosiglitazon ile tedavi görmüş 5.000'in üzerinde hasta popülasyonunu kapsayan klinik çalışma topluluğunda tanımlanan advers reaksiyonlar sıralanmıştır. Tabloda her organ sistem sınıfındaki advers reaksiyonlar rosiglitazon ile monoterapi şeklinde yapılan tedavi için azalan sıklığa göre sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Tablo 1. Klinik çalışma verilerinden tanımlanan yan etkilerin sıklığı

Yan Etki	Tedavi rejimine göre yan etki sıklığı		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon+ Metformin	Rosiglitazon+ Metformin + sülfonilüre

Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Anemi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Granülositopeni			Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Hiperkolesterolemi ¹	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Hipertrigliseridemi	Yaygın		
Hiperlipemi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kilo artışı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Artan iştah	Yaygın		
Hipoglisemi		Yaygın	Çok yaygın
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş dönmesi*		Yaygın	
Baş ağrısı*			Yaygın
Kardiyak hastalıkları			
Kalp yetmezliği ²			Yaygın
Kardiyak iskemi ^{3*}	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Gastrointestinal hastalıkları			
Kabızlık	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:			
Kemik kırıkları ⁴	Yaygın		
Miyalji*			Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Ödem	Yaygın	Yaygın	Çok Yaygın

*Klinik çalışmalarda plasebo grubu verilerinden alınan bu olayların geri plan insidansı için sıklık kategorisi “yaygındır”dır.

¹ Hiperkolesterolemi rosigitazon (monoterapi, ikili veya üçlü oral tedavi) uygulanan hastaların %5.3’ünde bildirilmiştir. Artan total kolesterol düzeyleri LDLc ve HDLc’de artış ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte uzun süreli çalışmalarda total kolesterol: HDLc oranı değişmemiş veya uzun dönemli çalışmalarda düzelmiştir. Genel anlamda bu artışlar hafif ila orta düzeyde olup tedavinin kesilmesini genelde gerektirmemiştir.

² Rosigitazon bir sülfonilüre (ikili veya üçlü oral tedavi olarak) ile tedavi rejimlerine eklendiğinde kalp yetmezliği insidansında bir artış gözlenmiş olup bu artış 4 mg’a kıyasla (total günlük doz) 8 mg rosigitazon dozunda daha yüksekti. Üçlü oral tedavideki kalp yetmezliği insidansı temel çift kör çalışmada %1.4 olurken metformin + sülfonilüre ile ikili tedavide % 0.4 olmuştur.

Ayrıca NYHA I-II konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda bir yıllık plasebo kontrollü bir çalışmada rosigitazon uygulanan hastalarda kalp yetmezliğinde kötüleşme veya olası kötüleşme hastaların % 6.4’ünde gösterilirken plasebo grubunda bu oran % 3.5 olmuştur.

³ 42 kısa süreli çalışma verisinin retrospektif analizinde, kardiyak iskemi ile tipik olarak ilişkilendirilen olayların genel insidansı komperatörlere kıyasla (%1.51) rosiglitazon içeren rejimler için daha yüksekti (%1.99) [Risk oranı 1.31 (%95 güven aralığı 1.01 - 1.70)]. Bu risk, rosiglitazon devam eden insülin tedavisine eklendiğinde veya bilinen isemik kalp hastalıkları için nitrat alan hastalarda artmıştır. Hastaların başlangıçta iyi şekilde eşleştirildiği büyük ölçekli bir gözlem çalışmasında, birleşik sonlanma noktası olarak miyokard enfarktüsü ve koroner revaskülarizasyon insidansı rosiglitazon içeren rejimler için 1000 hasta yılı başına 17.46 ve diğer antidiyabetik maddeler için 1000 hasta yılı başına 17.57 idi [Risk oranı 0.93 (%95 güven aralığı 0.80 - 1.10)]. Rosiglitazon ve diğer onaylı oral antidiyabetik maddeler veya plasebonun karşılaştırıldığı üç büyük ölçekli, uzun dönem, prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmada (ortalama süre 41 ay, 14.067 hasta) bu risk doğrulanmamış veya bertaraf edilememiştir.

⁴ Yakın zamanda tanısı konulan tip 2 diabetes mellitus hastalarında yapılan uzun süreli (4 ila 6 yıl) bir monoterapi çalışmasında, rosiglitazon (%9.3, 100 hasta yılı başına 2.7 hasta) rejimine karşı metformin (%5.1, 100 hasta yılı başına 1.5 hasta) veya gliburid/glibenklamid (%3.5, 100 hasta yılı başına 1.3 hasta) rejimi uygulanan kadın hastalarda tedavinin ilk yılından sonra kemik kırıkları insidansında bir artış gözlenmiştir. Bu artan risk çalışma süresi boyunca devam etmiştir. Rosiglitazon alan kadınlarda kırıkların büyük bir bölümü ayak, el ve kolda bildirilmiştir.


Rosiglitazon ile yapılan çift kör klinik çalışmalarda ALT düzeyinde üst normal sınırın üç katı artış insidansı plaseboya eşdeğer (%0.2) olup aktif komperatörlerden (%0.5 metformin/sülfonilüre) daha düşüktü. Karaciğer ve biliyer sistem ile ilişkili tüm yan etkilerin insidansı herhangi bir tedavi grubunda <%1.5 olup plaseboya benzerdi.

Pazarlama sonrası veriler

Klinik çalışma verilerinden tanımlanan yan etkilerin yanı sıra Tablo 2'de sunulan yan etkiler rosiglitazon onaylandıktan sonra tanımlanmıştır.

Tablo 2. Rosiglitazon pazarlama sonrası verilerden tanımlanan yan etkilerin sıklığı

Yan Etki	Sıklık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hızlı ve aşırı kilo artışı	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları (Bkz: Deri ve deri altı doku hastalıkları)	
Anafilaktik reaksiyon	Çok seyrek
Göz hastalıkları	
Maküler ödem	Seyrek
Kardiyak hastalıkları	
Konjestif kalp yetmezliği/pulmoner ödem	Seyrek
Hepato-bilier hastalıkları	
Temelde artan karaciğer enzimleri ile karakterize karaciğer disfonksiyonu ⁵	Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları (Bkz. Bağışıklık sistemi hastalıkları)	

	Avandamet 2/500 mg Film Tablet
	Kısa Ürün Bilgisi

Anjiyoödem	Çok seyrek
Deri reaksiyonları (örn.; ürtiker, prürit, döküntü)	Çok seyrek

⁵Seyrek vakalarda artan karaciğer enzimleri ve hepatosellüler disfonksiyon bildirilmiştir. Çok seyrek vakalarda ölümcül bir sonuç bildirilmiştir.

Tablo 3. Metformin pazarlama sonrası verilerden tanımlanan yan etkilerinin sıklığı

Yan Etki	Sıklık
Gastrointestinal hastalıkları	
Gastrointestinal semptomlar ⁶	Çok yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Laktik asidoz	Çok seyrek
Vitamin B12 eksikliği ⁷	Çok seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	
Metalik tat	Yaygın
Hepato-bilier hastalıkları	
Karaciğer fonksiyon bozuklukları	Çok seyrek
Hepatit	Çok seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Ürtiker	Çok seyrek
Eritem	Çok seyrek
Prürit	Çok seyrek

⁶ Gastrointestinal belirtiler arasında bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı yer alır. Bu belirtiler sıklıkla daha yüksek dozlarda ve tedavinin başlangıcında meydana gelmekte ve çoğu vakada kendiliğinden iyileşmektedir.

⁷ Metformin ile yapılan uzun süreli tedavi, B12 vitamini emiliminde azalmayla ilişkilendirilmiştir; bu durum çok seyrek olarak klinik açıdan anlamlı B12 vitamini eksikliğiyle sonuçlanabilir (örneğin, megaloblastik anemi).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

AVANDAMET'in doz aşımı ile ilgili verisi bulunmamaktadır.

Rosiglitazon

İnsanlardaki doz aşımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Gönüllüler üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, rosiglitazon oral olarak 20 mg'a kadar tek doz halinde verilmiş ve iyi tolere edilmiştir. Doz aşımı meydana geldiği takdirde, hastanın klinik durumuna göre belirlenecek uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Rosiglitazon yüksek oranda plazma proteinine bağlanır ve hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Metformin

İleri derecedeki metformin doz aşımı tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir. Doz aşımı oluştuğunda, hastanın klinik durumuna göre belirlenecek uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

85 grama kadar çıkan miktarlarda alınan metformin ile hipoglisemi görülmezken, aynı koşullarda laktik asidoz meydana gelmiştir. Metformin, iyi hemodinamik koşullar altında 170 ml/dakika'ya kadar çıkan bir klerensle diyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oral kan glukoz düşürücülerin kombinasyonu.
ATC Kodu: A10B D03

Etki Mekanizması

Avandamet, tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirmek için farklı etki mekanizmalarına sahip iki antidiyabetik ajanı, tiazolidindion sınıfının bir üyesi olan rosiglitazon ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorürü birleştirmektedir. Biguanidler esas olarak endojen hepatik glukoz üretimini azaltarak etki gösterirken tiazolidindionlar, insülin duyarlılığını artıran ajanlardır ve esas olarak periferik glukoz kullanımını artırarak etki gösterirler.

Antidiyabetik ajanlardan tiazolidindion sınıfının bir elemanı olan rosiglitazon sirkülasyondaki insülin seviyesini azaltarak insülin duyarlılığını iyileştirir ve glisemik kontrolü sağlar. Rosiglitazon, peroksizom proliferatör-aktif reseptör - gamanın (PPAR γ) yüksek düzeyde seçici ve etkin bir agonistidir. PPAR γ reseptörleri, insanda yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğer gibi insülin etkisi için önemli olan dokularda bulunurlar.

Rosiglitazon

Rosiglitazonun antihiperglisemik aktivitesi tip 2 diyabetli bazı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Ayrıca rosiglitazon tip 2 diyabetli bazı hayvan modellerinde artan pankreatik adacık kütlesi ve insülin miktarı ile de gösterildiği gibi β -hücre fonksiyonunu korumuş ve aşırı hiperglisemi gelişimini önlemiştir. Rosiglitazon sıçan ve farelerde pankreatik insülin sekresyonunu stimüle etmemiş ve hipoglisemiyi indüklememiştir. Çözünebilir insan PPAR γ için yüksek afiniteli majör metabolit (para-hidroksi-sülfat) obez farelerde yapılan glukoz tolerans testinde görece yüksek potens sergilemiştir. Bu gözlemin klinik anlamlılığı tam olarak kesin değildir.

Klinik çalışmalarda, rosiglitazonun glukoz düşürücü etkileri kademeli olarak başlamakta açlık plazma glukozundaki (FPG) hemen hemen maksimum düşüşler tedavinin yaklaşık sekizinci haftasını takiben gözlenmektedir. Glisemik kontroldeki düzelme hem açlık hem de tokluk glukoz düzeyindeki düşüşler ile ilişkilidir.

Rosiglitazon kilo artışları ile ilişkilendirilmiştir. Mekanistik çalışmalarda kilo artışının temelde azalan visceral ve intrahepatik yağ ile artan subkutan yağdan kaynaklandığı gösterilmiştir.

Etki mekanizması ile uyumlu şekilde metforminle kombinasyon halinde kullanılan rosiglitazon insülin direncini azaltmış ve pankreatik β -hücre fonksiyonunu düzeltmiştir. Düzelen glisemik kontrol ayrıca serbest yağ asitlerinde anlamlı düşüşler ile ilişkilendirilmiştir. Farklı ancak tamamlayıcı etki mekanizmasının sonucu olarak rosiglitazon ve metformin tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrol için ilave aditif etkiler sağlamıştır.

Maksimum üç yıllık sürede yapılan çalışmalarda günde bir veya iki kez metforminle dual oral tedavi olarak verilen rosiglitazon glisemik kontrolde (AKŞ ve HbA1c) süreklilik gösteren düzelmeye sağlamıştır. Obez hastalarda daha belirgin bir glukoz düşürücü etki gözlenmiştir. Rosiglitazon ile bir dönem sonlanım çalışması yapılmadığından düzelmiş glisemik kontrol ile ilişkili uzun süreli yararları gösterilmemiştir.

18 aylık sürede, devam etmekte olan uzun süreli bir karşılaştırma çalışmasında rosiglitazon, metformin ile ikili oral tedavide HbA1c'nin düşürülmesi açısından sulfonilüre + metformin kombinasyonundan farklı değildir.

197 tip 2 diyabetli çocukta (10-17 yaş) 24 haftalık sürede bir aktif kontrollü klinik çalışma (günde 8 mg'a kadar rosiglitazon veya günde 2.000 mg'a kadar metformin) yapılmıştır. HbA1c'da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye sadece metformin grubunda sağlanmıştır. Rosiglitazonun metformine benzer etkide olduğu gösterilememiştir. Rosiglitazon tedavisini takiben tip 2 diabetes mellituslu erişkinlere kıyasla çocuklarda herhangi bir güvenilirlik endişesi gözlenmemiştir. Pediatrik hastalarda uzun süreli etkinlik ve güvenilirlik verileri mevcut değildir.

Metforminle kombinasyon halinde rosiglitazon alan hastalarda uzun süreli kardiyovasküler sonuçların değerlendirildiği tamamlanmış çalışma mevcut değildir.

Metformin

Metformin hem bazal, hem de postprandial plazma glukoz düzeylerini düşüren antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir. İnsülin salgısını stimüle etmemekte ve böylece hipoglisemiye neden olmamaktadır.

Metformin üç mekanizma ile etki edebilmektedir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonuyla hepatik glukoz üretimini azaltarak
- Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirerek
- İntestinal glukoz emilimini geciktirerek.

Metformin glikojen sentaza etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle etmektedir. Metformin spesifik membran glukoz taşıyıcısı tiplerinin taşıma kapasitesini artırmaktadır (GLUT-1 ve GLUT-4).

İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak metforminin lipid metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: Metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmektedir.

Prospektif, randomize çalışmada (UKPDS) tip 2 diyabetli hastalarda yoğun kan glukoz kontrolünün uzun vadeli yararı gösterilmiştir. Tek başına diyetle tedavinin başarısız olmasının ardından metforminle tedavi edilen aşırı kilolu hastalarda elde edilen bulguların analizi:

- Metformin grubunda sadece diyetle karşı (43.3 olay/1.000 hasta-yılı), $p=0.0023$; ve kombine sulfonilüre ve insulin monoterapi gruplarına karşı (40.1 olay/1,000 hasta-yılı), $p=0.0034$ diyabetle ilişkili komplikasyona yönelik mutlak riskte anlamlı azalma meydana gelmiştir.
- Diyabetle ilişkili mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 7.5 olay/1000 hasta-yılı, sadece diyet 12.7 olay/1.000 hasta-yılı, $p=0.017$
- Genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Sadece diyetle karşı [(20.6 olay/1.000 hasta-yılı) ($p=0.011$)] ve kombine sulfonilüre ve insulin monoterapi gruplarına karşı [18.9 olay/1.000 hasta-yılı ($p=0.021$)] metformin 13.5 olay/1.000 hasta-yılı. Miyokard enfarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 11 olay/1.000 hasta-yılı, sadece diyet 18 olay/1.000 hasta-yılı, ($p=0.01$).

Klinik Çalışmalar

Avandamet

Randomize edilmiş ve Avandamet'in ilk basamak tedavisi olarak uygulandığı, 32 haftalık, çift kör paralel grup bir çalışmada gönüllüler: Avandamet (115 gönüllü), metformin (154 gönüllü) veya rosiglitazon (159 gönüllü) ile tedavi edilmişlerdir. Çalışma ilacı Avandamet, metformin ve rosiglitazon için sırasıyla maksimum 8 mg/2000 mg, 2000 mg ve 8 mg dozuna kadar ≤ 6.1 mmol/L'lik glisemik hedefe titre edilmiştir. Rosiglitazon (% 1.6) veya metformin (% 1.8) ile tedavi edilen hastalara kıyasla Avandamet ile tedavi edilenlerde (başlangıca göre HbA_{1c} değişimi % -2.3, $p < 0.001$) HbA_{1c}'de klinik ve istatistikî yönden anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Avandamet'in güvenlik profili bileşenlerin ayrı ayrı kombine edilerek kullanıldıkları zamanki ile benzerdir.

Ayrı komponentlerin kombinasyon halinde kullanıldığı çalışmalar, Avandamet'in güvenli ve etkili kullanımını tespit etmiştir. Kombinasyonun kattığı fayda, açlık plazma glikozu 140 - 300 mg/dl arasında olan ve tek başına maksimum metformin tedavisi (2.500 mg/gün) ile kontrol edilemeyen tip 2 diyabeti hastalarda gösterilmiştir. Avandamet'in birlikte uygulanan rosiglitazon ve metformin tabletleriyle olan biyoeşdeğerliliği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

AVANDAMET

Emilim

Rosiglitazon ve metforminin AVADAMET tabletten ve sırasıyla rosiglitazon maleat ve metformin hidroklorür tabletlerden emilim karakteristikleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

AVANDAMET sağlıklı gönüllülere uygulandığında ilacın aç veya tok karnına alınmasının rosiglitazon veya metforminin AUC değerleri üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Tok karında, C_{max} daha düşüktür (%22 rosiglitazon ve %15 metformin) ve t_{maks} gecikmiştir (rosiglitazon ile yaklaşık 1.5 saat ve metforminle 0.5 saat). Gıda alımının bu etkisi klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir.

Aşağıdaki ifadeler AVANDAMET'in ayrı ayrı etkin maddelerinin farmakokinetik özelliklerini yansıtmaktadır.

Rosiglitazon

Emilim

Oral yolla 4 ve 8 mg dozlarının uygulanmasını takiben rosiglitazonun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %99'dur. Rosiglitazon plazma konsantrasyonlarına dozlamdan yaklaşık 1 saat sonra erişilmektedir. Plazma konsantrasyonları terapötik doz aralığında yaklaşık olarak doza orantısaldır. Rosiglitazonun gıdalar ile birlikte uygulanımı genel maruziyette (AUC) değişikliğe neden olmazken, açlık koşullarında dozlama kıyasla C_{maks} değerinde küçük bir düşüş yaklaşık %20 ila %28) ve t_{maks} değerinde bir gecikme (yaklaşık 1.75 saat) gözlenmiştir. Bu küçük değişiklikler klinik açıdan anlamlı değildir ve dolayısıyla rosiglitazonun yemeklerle ilişkili olarak herhangi özel bir zamanda uygulanması gerekli değildir. Rosiglitazon emilimi gastrik pH'taki artışlardan etkilenmemektedir.

Dağılım

Rosiglitazonun dağılım hacmi sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 14 litredir. Rosiglitazon plazma proteinine yüksek oranda bağlanmakta (yaklaşık %99) olup konsantrasyon veya yaşlılıktan etkilenmemektedir. Majör metabolitin proteine bağlanımı (para-hidroksi-sülfat) çok yüksektir (>%99.99).

Metabolizma

Rosiglitazon hemen hemen tamamen metabolize olur ve değişmeden atılan ana bileşik yoktur. Majör metabolizma yolları N-demetilasyon ve hidroksilasyonu takiben sülfat ve glukuronik asit ile konjugasyondur. Majör metabolitin (para-hidroksi-sülfat) rosiglitazonun genel antihiperglisemik aktivitesine katkısı insanlarda kesin olarak gösterilmemiştir ve metabolitin aktiviteye katkıda bulunabileceği göz ardı edilemez. Ancak bu durum, karaciğer yetmezliği kontrendike olduğundan hedef veya özel popülasyonlar için herhangi bir güvenilirlik endişesi oluşturmamaktadır ve faz III klinik çalışmalarda ciddi sayıda yaşlı hasta ve hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hasta yer almıştır.

In vitro çalışmalar rosiglitazonun temelde CYP2C8 ile metabolize edildiğini ve CYP2C9'un sadece minör düzeyde katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Rosiglitazon ile anlamlı *in vitro* CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A veya 4A inhibisyonu söz konusu olmadığından bu P450 enzimleri tarafından metabolize edilen maddeler ile anlamlı metabolizma bazlı etkileşim olasılığı düşüktür. Rosiglitazon *in vitro* ortamda orta düzeyde CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) ve düşük düzeyde CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) inhibisyonu göstermiştir (Bkz: bölüm 4.5). Warfarin ile yapılan bir *in vivo* etkileşim çalışması rosiglitazone'nin *in vivo* ortamda CYP2C9 substratları ile etkileşime girmediğini göstermiştir.

Eliminasyon

Rosiglitazonun toplam plazma klirensi 3 l/saat civarı ve terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3-4 saattir. Günde bir veya iki kere dozlamın ardından rosiglitazonun beklenmeyen şekilde biriktiğine dair herhangi bir bulgu yoktur. Majör atılım yolu idrar olup dozun yaklaşık üçte ikisi bu yolla elimine edilirken dışkı ile eliminasyon dozun yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Dışkı veya idrar ile değişmemiş ilaç atılmamaktadır. Radyoaktivite için terminal eliminasyon yarı ömrü metabolitlerin eliminasyonunun çok yavaş olduğunu gösterecek şekilde yaklaşık 130 saattir. Tekrarlı dozlamda

plazmada metabolitlerin birikmesi beklenmekte olup özellikle majör metabolit için (para-hidroksi-sülfat) sekiz kat birikim beklenmektedir.

Metformin

Emilim

Oral metformin uygulamasının ardından, 2.5 saat içinde t_{maks} değerine erişilmektedir. 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı deneklerde yaklaşık %50 ila %60'tır. Oral dozun ardından dışkıyla atılan emilmemiş fraksiyon %20 ila %30 oranındadır.

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Mutad metformin dozlarında ve dozlam programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 24-48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 µg/ml'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda dahi 4 µg/ml'i geçmemiştir

Gıda alımı metformin emilimini boyutunu azaltmakta ve bir miktar geciktirmektedir. 850 mg'lık bir dozun uygulamasının ardından, %40 daha düşük plazma pik konsantrasyonu, %25 daha düşük AUC değeri ve pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dağılım

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır. Pik kan düzeyleri, pik plazma düzeylerinden düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda görülmektedir. Kırmızı kan hücreleri büyük ihtimalle dağılımın ikinci kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi (V_d) 63 - 276 litredir.

Metabolizma

Metformin değişmemiş halde idrarla atılmaktadır. İnsanlarda herhangi bir metabolite rastlanmamıştır.

Eliminasyon

Metforminin renal klirensi > 400 ml/dak'dır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral uygulamayı takiben, belirgin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6.5 saattir. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, renal klirens kreatininle orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi

Cinsiyet: Birleştirilmiş popülasyon farmakokinetik analizinde erkekler ve kadınlar arasında rosiglitazon farmakokinetiği açısından belirgin bir fark mevcut değildir.

Yaşlılarda: Birleştirilmiş popülasyon farmakokinetik analizinde yaşlılığın rosiglitazon farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilemediği belirlenmiştir.

Çocuklarda ve ergenlerde: 10 ila 18 yaşları arasında ki 35-178 kg aralığındaki 96 pediyatrik hastanın dahil edildiği popülasyon farmakokinetik analizi çocuklar ve erişkinlerde benzer ortalama CL/F değerleri göstermiştir. Pediyatrik popülasyonda bireysel CL/F değerleri bireysel erişkin verileri

ile aynı aralıktadır. CL/F değerinin pediatrik popülasyonda yaştan bağımsız olduğu düşünülmekle birlikte kilo ile birlikte arttığı gözlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Orta düzeyde (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan sirotik hastalarda bağlanmamış C_{maks} ve AUC normal deneklere göre 2 ve 3 kat daha yüksektir. Kişiler arasındaki değişkenlik büyük olup bağlanmamış AUC açısından hastalar arasında yedi katlık fark mevcuttur.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan ve kronik diyalize giren hastalarda rosiglitazon farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir fark mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

AVANDAMET'teki kombine ürünlerle herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler rosiglitazon veya metforminle ayrı ayrı çalışmalardan elde edilen verilerdir.

Rosiglitazon

Klinik kullanım için anlamlı olabilecek, hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlenen yan etkiler: Plazma hacminde bir artış ile birlikte eritrosit parametrelerinde düşüş ve kalp ağırlığında artış. Ayrıca karaciğer ağırlığı, plazma ALT (sadece köpeklerde) ve yağ dokusunda artışlar gözlenmiştir. Diğer tiazolidindion sınıfı maddeler ile benzer etkiler görülmüştür.

Üreme toksisitesi çalışmalarında gebeliğin orta-geç dönemlerinde sıçanlarda rosiglitazon uygulanması fetüste mortalite ve gelişim geriliği ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca rosiglitazon östradiol ve progesteron sentezini inhibe etmiş ve bu hormonların plazma düzeylerini düşürerek östrus/menstrual siklus ve fertilitede etkilere neden olmuştur (Bkz: bölüm 4.4).

Bir hayvan familyal adenomatöz polipozis (FAP) modelinde, farmakolojik olarak aktif dozun 200 katı rosiglitazon uygulaması kolondaki tümör sayısını artırmıştır. Bu bulgunun anlamlılığı bilinmemektedir. Bununla birlikte rosiglitazon *in vitro* ortamda insan kolon kanserinde diferansiyasyon ve mutajenik değişikliklerin tersine çevrilmesini artırmıştır. Ayrıca *in vitro* ve *in vivo* genotoksite çalışmalarında rosiglitazon genotoksik özellik göstermemiş ve iki kemirgen türüyle yapılan yaşam boyu çalışmalarda kolon tümörü bulgusuna rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metilselüloz
Laktoz monohidrat
Magnezyum stearat
Mikrokristalize selüloz
Polietilen glikol 400
Povidon 29-32
Sodyum nişasta glikolat
Titanyum dioksit
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2mg/500 mg: bir yüzünde "gsk" diğer yüzünde 2/500 baskısı olan pembe renkli, oval film kaplı tabletler.

Avandamet 2mg/500 Film Kaplı Tabletler; 56 tablet içeren blister ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

"Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza
B Blok 34394 1. Levent / İstanbul
Tel. no: 212 – 339 44 00
Fax. no: 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

117/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 17.05.2005

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KÜB11/14.05.2009/IPI13EMEA/H/C/522/II/36