

KISA ÜRÜN BİLGİSİ**1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**

Avandia 4 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**Etkin madde:**

Her tablet 4 mg rosiglitazon (rosiglitazon maleat olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat ve sodyum nişasta glikolat

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film tablet.

Film tabletler turuncu renkli olup bir yüzünde 4 diğer yüzünde ise SB logosu yada "GSK" baskısı bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER**4.1 Terapötik endikasyonlar**

Avandia, tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde glisemik kontrolü sağlamak için diyet ve egzersize ek olarak monoterapi şeklinde endikedir.

Tip 2 diyabetli hastalarda diyet ve egzersiz ile birlikte Avandia'nın ya da diyet ve egzersiz ile birlikte metforminin tek başına yeterli glisemik kontrol sağlayamadığı durumlarda Avandia ve metformin birlikte kullanım için endikedir. Maksimum metformin dozu ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda metformin dozunun ayarlanması yerine tedaviye Avandia eklenmesi daha uygundur.

Tip 2 diyabetli hastalarda diyet ve egzersiz ile birlikte Avandia'nın ya da diyet ve egzersiz ile birlikte sülfonilürenin tek başına yeterli glisemik kontrol sağlayamadığı durumlarda Avandia ve sülfonilüre birlikte kullanım için endikedir.

Tip 2 diyabetli hastalarda diyet ve egzersiz ile birlikte Avandia artı metformin veya sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında yeterli glisemik kontrol sağlanamayan durumlarda, Avandia artı metformin artı sülfonilürenin birlikte (oral üçlü kombinasyon tedavisi) kullanım için 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 zaruridir. Bu sadece tip 2 diyabetin primer tedavisinde değil, ayrıca ilaç tedavisinin etkinliğinin sürdürülebilmesi için de önem taşımaktadır. Avandia ile tedaviye başlamadan önce, yetersiz glisemik kontrolün ikincil nedenleri, örneğin enfeksiyon, araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Antidiyabetik tedaviler bireyselleştirilmelidir, doz artırılmadan önce terapötik yanıtın izlenmesi için periyodik olarak açlık kan glukozu ölçümleri yapılmalıdır.

Avandia diğer bazı ilaçlarla birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekli olabilir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, Farmakokinetik özellikler).

Monoterapi

Avandia'nın başlangıç dozu, genellikle tek doz veya ikiye bölünmüş doz olarak uygulanan günde 4 mg'dır. FPG'deki (açlık plazma glukozu) azalma ile tespit edilebileceği gibi 12 haftalık tedaviyi takiben yeterli yanıt sağlanamayan hastalarda Avandia tek doz olarak günde bir kez veya ikiye bölünmüş doz olarak günde iki kez uygulanmak üzere 8 mg'a yükseltilebilir. Glisemik parametrelerde doz ve rejime bağlı azalmalar Farmakodinamik Özellikler ve Klinik Etkiler bölümünde verilmektedir. Klinik çalışmalar, günde 2 kez uygulanan 4 mg'lık rejimin FPG ve HbA_{1c}'de en yüksek düşüşü sağladığını göstermiştir.

Metformin ile Kombine Tedavi

Metformin ile kombine edilen Avandia'nın başlangıç dozu bir veya ikiye bölünmüş olarak uygulanan günde 4 mg'dır. Sekiz haftalık tedaviyi takiben FPG'de yeterli düşüş sağlanamazsa Avandia dozu günde 8 mg'a çıkartılabilir. Avandia tek doz olarak sabahları veya ikiye bölünmüş doz olarak sabah ve akşamları uygulanabilir.

Sülfonilüre ile Kombine Tedavi

Sülfonilüre ile kombine edilen Avandia'nın başlangıç dozu, bir veya ikiye bölünmüş olarak uygulanan günde 4 mg'dır. Sekiz haftalık tedaviyi takiben FPG'de yeterli düşüş sağlanamazsa Avandia dozu günde 8 mg'a çıkartılabilir. Sıvı retansiyonuna bağlı advers reaksiyonların oluşma riski nedeniyle Avandia, uygun klinik değerlendirmeler yapıldıktan sonra ihtiyatlı bir şekilde 8 mg/gün'e çıkarılmalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, İstenmeyen etkiler). Avandia tek doz olarak sabahları veya ikiye bölünmüş doz olarak sabah ve akşamları uygulanabilir. Tedaviyi optimize etmek için sülfonilüre dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

Metformin ve Sülfonilüre ile Birlikte Oral Üçlü Kombinasyon Tedavisi

Metformin ve sülfonilüre ile kombine edilen Avandia'nın başlangıç dozu bir veya ikiye bölünmüş olarak uygulanan günde 4 mg'dır. Metformin ve sülfonilüre ile kombine edilerek kullanılan Avandia'nın günde 4 mg'dan yüksek dozlarda kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Oral üçlü tedavide günde 4 mg'lık Avandia ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda tedaviye başladıktan 8 hafta sonra günlük dozun 8 mg'a çıkarılması faydalı olabilir. Sıvı retansiyonuna bağlı advers reaksiyonların oluşma riski nedeniyle Avandia, uygun klinik değerlendirmeler yapıldıktan sonra ihtiyatlı bir şekilde 8 mg/gün'e çıkarılmalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, İstenmeyen etkiler).

Uygulama Şekli

Avandamet, yemeklerle birlikte veya aç karına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği)

Hafif ve orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi < 30 ml/dakika) sınırlı veri bulunduğundan, Avandia bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer bozukluğu

Rosiglitazon, karaciğer **bozukluğu** olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

10 yaşın altındaki çocuklar üzerinde Avandia'nın kullanımını destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. 10 - 17 yaş arasındaki çocuklarda Avandia'nın monoterapi şeklinde kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Mevcut verilerin pediyatrik popülasyondaki kullanımı için yeterli olmamasından dolayı bu yaş grubunda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği)

Yaşlılar için doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki hastalarda rosiglitazonun kullanımı kontrendikedir:

- Rosiglitazona veya Avandia'nın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA Sınıf I - IV)
- Karaciğer bozukluğu
- Diyabetik ketoasidoz ve diyabetik pre-koma
- Akut koroner sendrom (unstable angina, ST yükselmeli ve ST yükselmez miyokard enfarktüsü) (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- 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.

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 AVANDIA kullanımı kesilmelidir.

Rosiglitazon kullanımı ile kalp yetmezliği, kalp yetmezliği hikayesi olan hastalarda daha sık belirtilmiştir; 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

Literattürdeki 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 tedavisi kesilmelidir. (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 AVANDIA 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 AVANDIA tedavisine başlanmamalıdır. AVANDIA 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 AVANDIA tedavisine devam edilep 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 tiazolidindionlar 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.

Üçlü oral tedavi

Rosiglitazonun, metformin ve sülfonilüre ile kombine edilerek üçlü oral tedavi şeklinde kullanımı, hipoglisemiyle olduğu kadar, artan sıvı retansiyonu riski ve kalp yetmezliği ile de ilişkili olabilir (bkz. İstenmeyen etkiler). Hastanın daha sıkı takip edilmesi tavsiye edilmektedir ve sülfonilüre dozunun ayarlanması gerekli olabilir. Üçlü oral tedaviye başlama kararı verilirken hastanın insülin tedavisine değiştirilmesi alternatif de göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemik bozuklukları

Uzun süreli yapılan bir çalışmada, rosiglitazon monoterapisi alan kadın hastalarda kemik kırığı (ayak, el ve kol) insidansında artış olduğu gözlenmiştir (bkz. 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 glukozu kontrolü

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

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

Diğerleri

Yapılan klinik çalışmalar sırasında premenopozal kadınlar rosiglitazon almıştır. Her ne kadar klinik öncesi çalışmalarda hormonal dengesizlik görülmüşse de (bkz. Klinik öncesi güvenlik verileri) menstrüel bozuklukla ilişkili, anlamlı herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir. İnsülin duyarlılığındaki iyileşmenin sonucu olarak, insülin direnci nedeniyle anovülatuar olan kadınlarda ovülasyon yeniden başlayabilir. Hastalar, gebelik riski konusunda uyarılmalıdır ve eğer hasta hamile kalmak isterse ya da hamile kalırsa tedavi durdurulmalıdır (bkz. Gebelik ve laktasyon).

Rosiglitazon şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Rosiglitazon, CYP2C8 inhibitörleriyle (örneğin gemfibrozil) veya indükleyicileriyle (örneğin rifampisin) birlikte dikkatli uygulanmalıdır. Glisemik kontrol yakından izlenmelidir. Tavsiye edilen dozlamaya uygun olarak rosiglitazon dozunun ayarlanması veya diyabetik tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

AVANDIA 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 ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar rosiglitazonun başlıca CYP2C8 ve sadece minör bir yol olarak da CYP2C9 tarafından metabolize edildiğini göstermiştir.

Rosiglitazonun gemfibrozil (CYP2C8 inhibitörü) ile birlikte uygulanması, rosiglitazonun plazma konsantrasyonlarının 2 kat artışı ile sonuçlanmıştır. Konsantrasyona bağlı advers reaksiyon riski artacağından rosiglitazon dozunun azaltılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. 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 konsantrasyonunu etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir. Rosiglitazon dozunun artırılması gerekli olabilir. Glisemik kontrol yakından takip edilmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CYP2C9 substratları veya inhibitörleriyle klinik olarak anlamlı etkileşim beklenmemektedir.

Metformin, glibenklamid ve akarboz gibi oral antidiyabetik ajanlarla birlikte yapılan uygulama klinik yönden rosiglitazonla ilişkili herhangi bir farmakokinetik etkileşim ile sonuçlanmamıştır. Az miktarda alkolün rosiglitazonla birlikte yutulması glisemik kontrolü etkilemez.

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Rosiglitazonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

Rosiglitazonun insan plasentasından geçtiği ve fetal dokularda tespit edilebilir olduğu bildirilmiştir. Gebe kadınlarda rosiglitazon kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar reproduktif toksisitesinin olduğunu göstermiştir (bkz. Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlar üzerindeki olası riskleri bilinmemektedir. Rosiglitazon gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Rosiglitazon deney hayvanlarının sütünde tespit edilmiştir. Emzirmenin bebeğin ilaca maruz kalmasına yol açıp açmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle rosiglitazon emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite):

Avandia diğer tiazolidinedionlar gibi, insulin direnci olan premenopozal anovülator kadınlarda ovülasyonun yeniden başlamasına neden olabilir. İnsulin duyarlılıklarındaki gelişme nedeniyle, kontraseptif önlemler alınmazsa gebe kalma riski altında olabilirler.

Klinik öncesi çalışmalar sırasında hormonal dengesizlik görülse de bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Beklenmedik şekilde menstrüel fonksiyon bozukluğu oluşursa (bkz. Karsinogenez, Mutajenez, Fertilite bozukluğu) Avandia tedavisinin devamının faydası tekrar gözden geçirilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AVANDIA'nın 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.

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 sağlanan advers reaksiyonların sıklığı

Advers reaksiyon	Tedavi rejimine göre advers reaksiyon sıklığı			
	Rosiglitazon	Rosiglitazon + metformin	Rosiglitazon + sülfonilüre	Rosiglitazon + metformin + sülfonilüre
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları				
Anemi	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Lökopeni			Yaygın	
Trombositopeni			Yaygın	
Granülositopeni				Yaygın
Metabolizma ve beslenme bozuklukları				
Hiperkolesterolemi ¹	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Hipertrigliseridemi	Yaygın			
Hiperlipemi	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Ağırlık artışı	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
İştah artışı	Yaygın		Yaygın olmayan	
Hipoglisemi		Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Sinir sistemi bozuklukları				
Baş dönmesi		Yaygın	Yaygın	
Baş ağrısı				Yaygın
Kardiyak bozukluklar				
Kalp yetersizliği ²			Yaygın	Yaygın
Kardiyak iskemisi ³	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Gastrointestinal bozukluklar				
Konstipasyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kas – iskelet ve bağ doku bozuklukları				
Kemik kırıkları ⁴	Yaygın			
Miyalji ⁵				Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumu				
Ödem	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın

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

¹ Hiperkolesterolemi rosiglitazon (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 Rosiglitazon 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 rosiglitazon 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 rosiglitazon 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 doğrulanamamış 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 Pazarlama sonrası verilerden elde edilen advers reaksiyon sıklığı

Advers reaksiyon	Sıklık
Metabolizma ve beslenme belirtileri	
Hızlı ve aşırı ağırlık artışı	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi bozuklukları (bkz. Deri ve deri altı doku bozuklukları)	
Anafilaktik reaksiyon	Çok seyrek
Göz bozuklukları	
Maküler ödem	Seyrek
Kardiyak bozukluklar	
Konjestif kalp yetmezliği / pulmoner ödem	Seyrek
Hepatobiliyer bozukluklar	
Karaciğer enzimlerinin artışı ² ile kendini gösteren karaciğer fonksiyon bozukluğu	Seyrek
Deri ve deri altı doku bozuklukları	
Anjiyoödem	Çok seyrek
Deri reaksiyonları (örneğin: ürtiker, kaşıntı, döküntü)	Çok seyrek

²Seyrek vakalarda artan karaciğer enzimleri ve hepatosellüler disfonksiyon bildirilmiştir. Çok seyrek vakalarda ölümcül bir sonuç bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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 olduğunda, hastanın klinik durumuna göre belirlenecek uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Rosiglitazon yüksek oranda plazma proteinine bağlanır ve hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grube: Oral kan glukoz düşürücüler – tiazolidinedionlar; ATC kodu: A10B G02.

Etki mekanizması

Rosiglitazon, antidiyabetik ajanların tiazolidindion sınıfının bir üyesidir; insülin duyarlılığını iyileştirerek glisemik kontrolü sağlar. Rosiglitazon, peroksizom proliferatör-aktif reseptör - gamanın (PPAR γ) yüksek düzeyde seçici ve güçlü bir agonistidir. İnsanlarda, PPAR γ reseptörleri yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğer gibi insülin etkisi için önemli olan hedef dokularda bulunur.

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 B-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 viseral 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 düzelme 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 başlangıça göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme 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. Pediyatrik hastalarda uzun süreli etkinlik ve güvenilirlik verileri mevcut değildir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler:

Genel Özellikler:

Emilim

Oral yolla 4 ve 8 mg dozlarının uygulanmasını takiben rosiglitazonun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %99'dur. Rosiglitazon plazma konsantrasyonlarına dozlamadan 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_{max} 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 bağlanması (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 (IC₅₀ 18 µM) ve düşük düzeyde CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) 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 dozlamanın 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 dozlamada plazmada metabolitlerin birikmesi beklenmekte olup özellikle majör metabolit için (para-hidroksi-sülfat) sekiz kat birikim beklenmektedir.

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 pediatrik hastanın dahil edildiği popülasyon farmakokinetik analizi çocuklar ve erişkinlerde benzer ortalama CL/F değerleri göstermiştir. Pediatrik 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_{max} 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 güvenlik verileri

Klinik kullanım için anlamlı olabilecek, hayvanlarda yapılan dencysel 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.

Öreme 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 fertilitide etkilere neden olmuştur (Bkz: bölüm 4.4).

Bir hayvan familial 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 diferansiasyon ve mutajenik değişikliklerin tersine çevrilmesini artırmıştır. Ayrıca in vitro ve in vivo genotoksikite 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 3000, sodyum nişasta glikolat, titanyum dioksit, triasetin ve titanyum dioksit, sarı demir oksit ve talk pudradan biri veya daha fazlası.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3 Raf ömrü**

Raf ömrü: 24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her pentagonal film kaplı tablet 4 rosiglitazona eşdeğer rosiglitazon maleat içermekte olup, turuncu renklidir ve bir yüzünde 4 diğer yüzünde ise SB logosu yada "GSK" baskısı bulunmaktadır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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 (LARI)

04.03.2002 – 111/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 04.03.2002

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KÜB12/26.06.2009/IP113EMEA