

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROSENDAMET 2 mg/500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler :

Her film tablet;

- 2 mg Rosiglitazon'a eşdeğer Rosiglitazon maleat
- 500 mg Metformin HCl içerir.

Yardımcı maddeler :

- Laktoz ~28,54 mg
- Kroskarmelloz sodyum 35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Tabletler pembe renkli, oblong, bikonveks ve çentiksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

ROSENDAMET daha önceden Rosiglitazon ve Metformin ile kombine tedavi edilmiş olan ya da yalnız Rosiglitazon veya yalnız Metformin ile yeterli kontrol sağlanamayan Tip 2 diyabetli hastalarda egzersiz ve diyetle ek olarak glisemik kontrolü sağlamak için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji :

ROSENDAMET dozunun seçimi hastanın almakta olduğu Rosiglitazon ve/veya Metformin dozuna göre yapılmalıdır. Tip 2 diyabetli hastalarda ROSENDAMET'in başlangıç tedavisi olarak güvence ve etkinliği belirleyici nitelikte yeterli klinik çalışma yoktur.

Rosiglitazon ve Metformin monoterapileri ile yeterli kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalarda ROSENDAMET kullanımı için aşağıdaki öneriler Rosiglitazon ile Metformin'in klinik pratiğinde kombine kullanım esaslarına dayanmaktadır :

- ROSENDAMET ile antidiyabetik tedavi etkinlik ve tolerabilite yönlerinden bireysel olarak tayin edilmeli, maksimum önerilen doz olan 8 mg/2000 mg geçilmemelidir.
- Terapötik yanıtın değerlendirilmesi için yeterli zaman tanınmalıdır. ROSENDAMET'e terapötik yanıtı ölçmek için açlık plazma glukoz düzeyi kullanılmalıdır. Metformin dozunun artırılmasından sonra eğer hastanın diyabeti 1-2 hafta sonra hala kontrol edilemiyorsa doz titrasyonuna gidilmelidir. Rosiglitazon dozu artırıldıktan 8-12 hafta sonra hala yeterli diyabetik kontrol sağlanamıyorsa doz titrasyonuna gidilmelidir.

Dozlama önerileri :

Metformin monoterapisi ile iyi kontrol edilemeyen hastalar : ROSENDAMET'in tavsiye edilen başlangıç dozu 4 mg Rosiglitazon (total günlük doz) ve Metformin'in alınmakta olan dozudur (Tablo 1'e bakınız).

Tablo 1 : ROSENDAMET Başlangıç Dozu

Önceki tedavi	ROSENDAMET başlangıç dozu	
Total günlük doz	Tabletteki doz	Tablet sayısı
<i>Metformin HCl*</i>		
1000 mg/gün	2 mg/500 mg	Günde 2 kez 1 tablet
2000 mg/gün	2 mg/1000 mg	Günde 2 kez 1 tablet
<i>Rosiglitazon</i>		
4 mg/gün	2 mg/500 mg	Günde 2 kez 1 tablet
8 mg/gün	4 mg/1000 mg	Günde 2 kez 1 tablet
* Günde 1000 mg–2000 mg arasında Metformin alan hastalarda ROSENDAMET tedavisi başlanırken doz bireyselleştirilmelidir.		

Rosiglitazon monoterapisi ile iyi kontrol edilemeyen hastalar : ROSENDAMET'in başlangıç dozu 1000 mg Metformin (total günlük doz) ve Rosiglitazon'un alınmakta olan dozudur (Tablo 1'e bakınız).

Ayrı ayrı Rosiglitazon ve Metformin tabletlerinden ROSENDAMET'e geçiş : ROSENDAMET'in başlangıç dozu hastanın o sırada aldığı Rosiglitazon ve Metformin dozudur.

Daha çok glisemik kontrol gerekiyorsa : ROSENDAMET dozu 4 mg Rosiglitazon ve/veya 500 mg Metformin basamakları şeklinde önerilen maksimum günlük doz olan 8 mg/2000 mg'a kadar artırılabilir.

Tip 2 diyabette tedavideki her değişim glisemik kontrolün değişmesine neden olabileceğinden hasta yakından izlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi :

Tedavi süresi ve uygulama sıklığı hekim tarafından hastalara özel olarak belirlenmelidir. Tedavi süresi tedaviye alınan yanıtı bağlı olarak değişir.

Uygulama şekli :

ROSENDAMET dozlara bölünerek yemeklerle birlikte verilmeli, doz artırılması yavaş yavaş yapılmalıdır. Bu gastrointestinal yan etkileri azaltır (gastrointestinal yan etkiler daha çok metformin kaynaklıdır) ve hasta için minimal efektif doz tayinine imkan verir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği :

Metformin başlıca böbrek yoluyla vücuttan atılır. Bunun için de böbrek fonksiyonunun azaldığı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda ROSENDAMET glisemik kontrol sağlayacak minimal dozda verilmelidir.

Metformin ile laktik asidoz riski söz konusu olduğu için ROSENDAMET karaciğer hastalığının klinik veya laboratuvar belirtileri olanlarda kullanılmamalıdır.

Sürekli Metformin kullanan hastalarda vitamin B₁₂ düzeyleri her yıl takip edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon :

Rosiglitazon maleat ve Metformin hidroklorür kombinasyonunun pediyatrik hastalarda güvence ve etkinliği araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon :

Yaşlılarda renal fonksiyon azalmış olacağından ROSENDAMET yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalı, böbrek fonksiyonu periyodik olarak kontrol edilmelidir. Genelde yaşlı hastalarda ROSENDAMET dozu maksimuma kadar titre edilmemelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ROSENDAMET aşağıdaki hastalarda kontrendikedir :

- Böbrek hastalığı veya böbrek fonksiyonunda azalma (serum kreatinini erkeklerde $\geq 1,5$ mg/dl, kadınlarda $\geq 1,4$ mg/dl ise veya kreatinin klirensi anormal ise)
- Kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda (NYHA 1-4)
- Akut koroner sendrom (unstabil angina, ST yükselmeli veya ST yükselmez miyokard enfarktüsü)
- Rosiglitazon maleat veya Metformin hidroklorür'e veya preparattaki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Akut veya kronik metabolik asidoz, koma ile beraber olan veya olmayan diyabetik ketoasidozda ve diyabetik pre-komada
- Aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- İnsülinle birlikte kullanımı kontrendikedir.

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.

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 Rosiglitazon'un bu grup hastalarda, özellikle miyokard iskemisi semptomları olanlarda kullanılmaması önerilir.

ROSENDAMET laktoz içermektedir. Bu nedenle kalıtsal galaktoz intoleransı, özel kalıtsal laktaz eksikliği formu (Lapp Lactase Deficiency) veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

ROSENDAMET her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (35 mg kroskarmelloz sodyum) içerir. Sodyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

- Rosiglitazon maleat

Genel :

Etki mekanizması gereği Rosiglitazon yalnız endojen insülin varlığında etkisini gösterir. Bundan ötürü ROSENDAMET Tip 1 diyabette kullanılmamalıdır.

Kalp yetmezliği ve diğer kardiyak etkiler :

Rosiglitazon diğer tiazolidindionlarda olduğu gibi tek başına veya diğer antidiyabetik ajanlarla kombine olarak sıvı retansiyonuna neden olabilir ki bu da kalp yetmezliğini ağırlaştırabilir veya kalp yetmezliğine neden olabilir. Hasta kalp yetmezliği belirtileri yönünden izlenmelidir. Eğer hastada kalp yetmezliği belirtileri ortaya çıkarsa veya kalp yetmezliği bulguları hekim tarafından tespit edilirse ROSENDAMET kesilmelidir. Rosiglitazon maleat ile yapılan klinik araştırmalarda New York Kardiyoloji Cemiyeti (NYHA) Klas 3 ve 4 sınıflarına giren hastalar incelenmemiştir. Farmakolojik tedavi gerektiren ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ROSENDAMET kullanılmamalıdır. İnsülinle kombine olarak kullanıldığında tiazolidindionlar kardiyovasküler advers olayların riskini artırırlar. Rosiglitazon 4 mg ve 8 mg dozlarında insülinle kombine olarak kullanıldığında ödem, kalp yetmezliği ve diğer advers kardiyovasküler olaylar yalnız insüline göre ve plaseboya göre daha yüksek oranda görülmüştür. ROSENDAMET ve insülin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar advers kardiyovasküler etkiler yönünden izlenmelidir. Hastalar 4-5 ay içinde kombinasyon tedavisine cevap vermiyorsa ya da önemli yan etkiler görülürse tedavi kesilmelidir.

Ödem :

Ödemi olan hastalarda ROSENDAMET dikkatle kullanılmalıdır. Rosiglitazon dahil tiazolidindionlar sıvı retansiyonu yaparak konjestif kalp yetmezliğine yol açtığından ROSENDAMET kalp yetmezliği riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar kalp yetmezliği belirtileri yönünden izlenmelidir. Rosiglitazon maleat ile tedavi edilen Tip 2 diyabetli hastalarda hafif ve orta derecede ödem bildirilmiştir. Bu dozla bağlantılı olabilir. Ödemli hastalara insülin ve Rosiglitazon kombinasyon tedavisi uygulanırsa ödeme bağlı advers etkilerin ortaya çıkma riski daha yüksektir.

Ağırlık artışı :

Tek başına veya diğer hipoglisemik ajanlarla kombine olarak verildiğinde vücut ağırlığında doza bağlı olarak artış gözlenmiştir. Bunun mekanizması bilinmemektedir. Sıvı retansiyonu ve yağ birikimi sonucu olabilir.

Hematolojik değişimler :

Rosiglitazon maleatın tek başına veya diğer hipoglisemik ajanlarla birlikte kullanıldığı kontrollü klinik araştırmalarda hemoglobün ($\leq 1,0$ g/dl) ve hematokritte ($\leq \% 3,3$) azalma gözlenmiştir. Bu azalmalar en çok tedavinin başında veya Rosiglitazon dozunun artırılması sırasında olmaktadır. Lökositlerde de hafif bir azalma görülebilir. Görülen değişimler Rosiglitazon etkisi ile plazma hacminin artmasına bağlı olabilir.

Ovülasyon :

Diğer tiazolidindionlarda olduğu gibi Rosiglitazon ile de premenopozal anovulatuvar kadınlarda ovülasyon görülebilir. İstenmeyen gebeliklerin engellenmesi için kontraseptif yöntemlere başvurulmalıdır.

Göz bozukluğu :

Pazarlama sonrası araştırmalar, Rosiglitazon'un içinde bulunduğu tiazolidindionlar ile tedavide, görme keskinliğinde azalmanın eşlik ettiği diyabetik makular ödem ataklarının varlığının arttığını veya varolan atakların kötüleştiğini raporlamıştır. Bu hastaların çoğunda periferik ödemin eşlik ettiği görülmüştür. Rosiglitazon ve makular ödem arasında direkt bir bağlantı olup olmadığı açık değildir; fakat, hastaların görme keskinliğinde bozuklukluların oluşması durumunda tedavi ediciler makular ödem riskini düşünmelidir ve göz muayenesi yapılmalıdır.

Kemik yapısında bozukluk :

Bir uzun dönem çalışmasında, sadece Rosiglitazon ile tedavi edilen kadın hastalarda kemik kırıklarının (ayak, el ve kol) sıklığının arttığı gözlenmiştir. Kemik kırıklarında artış 1 yıllık tedaviden sonra gözlenmiş ve çalışma boyunca sabit kalmıştır. Rosiglitazon ile tedavi edilen hastalarda özellikle, kadınlarda kemik kırığı riski göz önünde bulundurulmalıdır.

• Metformin hidroklorür :

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 yetmezliğine sahip diyabetik hastalarda meydana gelmiştir. Metformin ve dolayısıyla da ROSENDAMET tedavisi öncesinde laktik asidozun ilgili risk faktörleri, örneğin; diyabet kontrolünde yetersizlik, ketozis, uzun süreli diyet, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği veya doku hipoksisi ile ilgili herhangi bir durum değerlendirilmelidir. Laktik asidozdan şüphelenildiği takdirde, ROSENDAMET kesilmelidir ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır.

İntravasküler iyotlu kontrast maddelerin kullanıldığı radyolojik çekimler (intravenöz ürogram, intravenöz kolanjiyografi, anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi (CT) taramaları :

İyotlu maddelerle yapılan intravasküler kontrast maddelerin kullanıldığı tanı yöntemlerinin Metformin alan hastalarda laktik asidoza neden olduğu bildirilmiştir. Bunun için böyle bir işlem yapılacak hastalarda ROSENDAMET işlem gününde veya daha önceden geçici olarak kesilmeli ve işlemden sonraki ilk 48 saat boyunca verilmemelidir. Daha sonra böbrek fonksiyonu incelenerek normal bulunursa tedaviye devam edilebilir.

Hipoksik durumlar :

Hangi nedenle olursa olsun kardiyovasküler kollaps (şok), akut konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü ve hipoksemi yapan diğer durumlarda laktik asidoz görülür. Ayrıca prerenal azotemi de bulunabilir. ROSENDAMET alan hastalarda bu olaylar görülürse ilaç derhal kesilmelidir.

Operasyonlar :

Bir cerrahi müdahale sırasında (besin ve sıvı alımının kısıtlanmadığı küçük müdahaleler dışında) ROSENDAMET kullanımı geçici olarak durdurulmalıdır. Hasta yeniden ağız yoluyla besin ve sıvı almaya başladıktan sonra ve renal fonksiyonu normalse ROSENDAMET tedavisine yeniden başlanabilir.

Alkol alımı :

Alkol, Metformin'in laktat metabolizması üzerindeki etkisini potansiyalize eder. Bundan ötürü hastalar akut veya kronik fazla alkol alımına karşı uyarılmalıdır.

Hipoglisemi :

Normal şartlarda yalnız başına Metformin hidroklorür alan hastalarda hipoglisemi görülmez fakat kalori yetersizliği, ağır egzersiz, hipoglisemik ilaç kullanımı (sulfonilüre veya insülin) veya alkol alınması sonucu görülebilir.

Karaciğer fonksiyon azalması :

Karaciğer fonksiyon azalması bazı vakalarda laktik asidoz ile birlikte olduğundan ROSENDAMET karaciğer hastalığının klinik veya laboratuvar belirtileri olanlarda kullanılmamalıdır. Sürekli Metformin kullanan hastalarda vitamin B₁₂ düzeyleri her yıl takip edilmelidir. ROSENDAMET tedavisine başlanmadan önce ve ondan sonra periyodik olarak karaciğer enzimleri tayin edilmelidir. Enzim düzeyi yüksekse (ALT > 2,5x normalin üst sınırı) tedaviye başlanmamalıdır. Daha az enzim yükselmelerinde bunun nedeni araştırılmalı ve tedaviye dikkatle devam edilmelidir. ALT düzeyi normalin üst sınırının 3 katını geçerse tedavi kesilmelidir.

Böbrek fonksiyonunun izlenmesi :

ROSENDAMET tedavisine başlamadan önce ve ondan sonra en az yılda bir böbrek fonksiyonu incelenmeli ve normal olduğuna karar verilmelidir. Renal fonksiyonun bozulacağı düşünülüyorsa bu inceleme daha sık yapılmalı ve fonksiyon azalması görülürse ROSENDAMET kesilmelidir.

Böbrek fonksiyonunu veya Metformin metabolizmasını etkileyen ek ilaçların kullanılması : Renal fonksiyonu etkileyecek, önemli hemodinamik değişimler yapabilecek veya Metformin metabolizmasını engelleyecek ek ilaçlar, örneğin katyonik ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rosiglitazon maleat :

Rosiglitazon başlıca CYP2C8, daha az ölçüde de 2C9 enzim sistemi tarafından metabolize olur. CYP2C8 inhibitörleri (örneğin gemfibrozil) Rosiglitazon metabolizmasını azaltabilir. CYP2C8 aktivatörleri (örneğin rifampin) Rosiglitazon metabolizmasını artırabilir. Günde 2 kez 600 mg dozda gemfibrozil ile günde 1 kez 4 mg Rosiglitazon birlikte 7 gün süre ile verildiğinde Rosiglitazona ait EAA (eğrinin altındaki alan) 2 kat artar. Bunun için Rosiglitazon dozunda azaltma gerekebilir.

Metformin hidroklorür :

Furosemid :

Tek doz araştırmalarında Metformin ile furosemid birlikte verilirse her iki ilacın da farmakokinetik parametreleri değişir. Furosemid Metformin'in plazma ve kan C_{maks} 'ını % 22, kandaki EAA'sını % 15 artırır. Metformin klirensi değişmez. Metformin ile birlikte verildiğinde furosemidin C_{maks} 'ı % 31, EAA'sı % 12 azalır, terminal yarı ömrü % 32 azalır, renal klirensi değişmez. Kronik kullanımda iki ilacın birbirlerini nasıl etkiledikleri konusunda veri bulunmamaktadır.

Nifedipin :

Sağlıklı gönüllülerde yapılan tek doz araştırmalarında nifedipin Metformin'in plazma C_{maks} 'ını % 20, EAA'sını % 9 yükseltmiş ve idrarla çıkan miktarını arttırmıştır. T_{maks} (C_{maks} 'a varmak için geçen zaman) ve yarı ömür ise değişmemiştir. Nifedipin Metformin'in absorpsiyonunu arttırmaktadır. Metformin'in nifedipin üzerindeki etkisi ise minimaldir.

Katyonik ilaçlar :

Renal tübül sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (amilorid, digoksin, morfin, prokainamid, kinidin, kinin, ranitidin, triamteren, trimetoprim ve vankomisin) teorik olarak ortak bir renal tübül transport sistemi için rekabete girerek etkileşebilirler. Sağlıklı gönüllülerde yapılan Metformin/simetidin etkileşim araştırmasında Metformin'in plazma ve tam kan C_{maks} 'ında % 60, EAA'sında % 40 artış gözlenmiştir. Metformin ise simetidin farmakokinetiğini etkilememiştir. ROSENDAMET ve katyonik ilaçlar bir arada dikkatle kullanılmalı ve gerekirse doz ayarlamasına gidilmelidir.

Diğer :

Belirli bazı ilaçlar hiperglisemiye yol açma eğilimi göstermekte olup glisemik kontrolün kaybına yol açabilirler. Bu ilaçlar arasında tiazid ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinik asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanalını bloke eden ajanlar ve isoniazid yer almaktadır. Söz konusu ilaçlar ROSENDAMET alan hastalara verildiğinde, yeterli seviyede glisemik kontrolünü sağlamak için hasta yakından izlenmelidir. Sağlıklı gönüllülerde tek dozlu

etkileşim çalışmalarında birlikte verilen Metformin ve propanolol ve Metformin ve ibuprofen etkileşme göstermemiştir.

Metformin önemsiz derecede plazma proteinlerine bağlanır ve bu nedenle, salisilatlar, sülfonamidler, kloramfenikol ve probensid gibi yüksek derecede proteine bağlanan ilaçlarla etkileşme olasılığı düşüktür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği :

ROSENDAMET ile böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon :

ROSENDAMET ile pediyatrik hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ROSENDAMET gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rosiglitazon ve Metformin'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. ROSENDAMET ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır. Eğer diyet tedavisi ile kan şekeri kontrol edilemiyorsa insülin tedavisine başlanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bakınız 5.3 (klinik öncesi güvenlilik verileri)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ROSENDAMET'in araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir :

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genelde Rosiglitazon ve Metformin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda görülen yan etkilerin sıklığı Rosiglitazon monoterapisinde görülenlere yakındır.

Hipoglisemi değişik tedavi gruplarında şu sıklıkta görülmüştür :

- Yaygın : Rosiglitazon ve maksimum dozda Metformin kombinasyonu, Metformin monoterapisi
- Yaygın olmayan : Rosiglitazon monoterapisi, plasebo

Ödem değişik tedavi gruplarında şu sıklıkta görülmüştür :

- Çok yaygın : Rosiglitazon ve insülin
- Yaygın : İnsülin, Rosiglitazon, Metformin, Rosiglitazon ve Metformin, plasebo

Tablo 2 : Klinik araştırmalarda tedavi guruplarında bildirilen yan etkilerin görülme sıklıkları

Advers etki	Tedavi rejimine göre advers etki görülme sıklığı		
	Rosiglitazon monoterapisi	Metformin monoterapisi	Rosiglitazon ve Metformin
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Üst solunum yolları enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın
Viral enfeksiyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Nazofarenjit	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Sinüzit	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Anemi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Hiperglisemi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Hipoglisemi	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
B ₁₂ vitamin eksikliği ¹		Yaygın	
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın

Gastrointestinal hastalıkları			
Diyare	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Konstipasyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Dispepsi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Karın ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Bulantı/kusma	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Hepato-bilier hastalıkları			
Hepatik fonksiyon bozukluğu (hepatik enzim yükselmeleri)	Yaygın olmayan		
Hiperbilirubinemi	Yaygın olmayan		
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Artralji	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Sırt ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Yorgunluk	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Ödem	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Yaralanma ve zehirlenme			
Yaralanma	Yaygın	Yaygın	Yaygın

Laboratuvar bulgularında anomaliler

Hematolojik bulgular :

Yalnız başına veya kombinasyon şeklinde Rosiglitazon alan hastalarda hemoglobin (1,0 g/dl'ye kadar) ve hematokrit (% 3,3'e kadar) değerlerinde azalmalar görülmüştür.

¹ Metformin alan hastaların % 7'sinde serum B₁₂ vitamini düzeylerinde düşme gözlenir. Bu Metformin'i kesmekle veya B₁₂ vitamini vermekle düzelir.

Lipidler :

Rosiglitazon maleat monoterapisi ve Rosiglitazon ve Metformin kombinasyonu ile tedavi sırasında serum lipidlerinde değişimler bildirilmiştir. Bunlar total kolesterol, LDL ve HDL'de yükselme ve serbest yağ asitlerinde azalma şeklindedir.

Serum transaminaz düzeyleri :

Kontrollü klinik araştırmalarda Rosiglitazon maleat ile tedavi edilen hastaların % 0,2'sinde serum ALT düzeylerinde normalin üst sınırının 3 katını aşan geri dönüşümlü yükselmeler görülmüştür. Bu oran plasebo alanlarda % 0,2 ve başka ilaç alanlarda % 0,5 olarak belirlenmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Rosiglitazon maleat :

İnsanlarda doz aşımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Klinik araştırmalarda gönüllülere günde 20 mg'a kadar dozda verilmiş ve iyi tolere edilmiştir. Doz aşımında hastanın klinik durumuna uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Metformin hidroklorür :

85 grama kadar Metformin alındığında hipoglisemi görülmemişse de laktik asidoz görülmüştür. Metformin diyalize edilebilir. İyi hemodinamik şartlarda 170 ml/dk'lık bir klirens sağlanabilir. Bundan ötürü Metformin doz aşımı şüphe edilen hastalarda hemodiyaliz yapılması faydalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu : A10BD03

Farmakoterapötik grup : Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları

ROSENDAMET Tip 2 diyabette glisemi kontrolü için hazırlanmış, etki mekanizmaları değişik 2 oral antidiyabetik ajanın kombinasyonudur. Tiazolidindion sınıfından bir antidiyabetik olan Rosiglitazon insülin duyarlılığını artırarak ve dolaşımdaki insülin düzeyini azaltarak glisemik kontrolü artırır. Rosiglitazon peroksizom proliferatör-aktivasyonlu reseptör-gamma (PPAR (gamma)) için yüksek derecede selektif ve güçlü bir agonisttir. İnsanda PPAR reseptörleri insülin etkisinin hedef organları olan yağ dokusu, kas ve karaciğerde bulunur, PPAR (gamma) nükleer reseptörlerin aktivasyonu glukoz yapımının kontrolünde rol oynayan insüline duyarlı genlerin transkripsiyonunu kontrol eder. PPAR gamma duyarlı genler aynı zamanda yağ asitlerinin metabolizmasının düzenlenmesine de katkıda bulunurlar. Rosiglitazon deneysel Tip 2 diyabet modellerinde kanda glukoz konsantrasyonlarını ve hiperinsülinemiyi azaltır. Metformin hidroklorür antihiperglisemik bir ilaç olup Tip 2 diyabetli hastalarda glukoz toleransını iyileştirerek bazal ve postprandial glukoz düzeylerini azaltır. Metformin hepatik glukoz yapımını azaltır, bağırsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve glukozun periferik alımını ve kullanımını artırır. Metformin tedavisi sırasında insülin salgısı normal düzeyde sürer ve gün boyunca plazma insülin tepkisi azalır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

- Emilim :

ROSENDAMET 4 mg/1000 mg Film Tablet ile bir arada verilen 4 mg Rosiglitazon maleat tablet ve 1000 mg Metformin hidroklorür tabletin gerek Rosiglitazon gerekse Metformin yönünden biyoeşdeğer oldukları gösterilmiştir. ROSENDAMET 4 mg/1000 mg besinlerle birlikte alındığında ne Rosiglitazon ne de Metformin için EAA değişmez fakat C_{maks} Rosiglitazon için % 22, Metformin için % 15 azalır, T_{maks} ise (C_{maks} 'a erişme süresi) Rosiglitazon için 1,5 saat, Metformin için 0,5 saat uzar. Bu değişmelerin klinikte önemli olması beklenmez. Rosiglitazon maleat 4 mg ve Metformin 1000 mg ayrı ayrı tabletler şeklinde bir arada verildiğinde buna benzer bir farmakokinetik profil gösterir.

Rosiglitazon maleat : Rosiglitazon'un mutlak biyoyararlanımı % 99'dur. Doruk plazma konsantrasyonları dozlamadan 1 saat sonra görülür.

Metformin hidroklorür : Aç karnına verilen 500 mg'lık bir Metformin hidroklorür tabletin mutlak biyoyararlanımı % 50 - % 60 arasındadır.

- Dağılım :

Rosiglitazon maleat : Rosiglitazon yaklaşık % 99,8 plazma proteinlerine, başlıca albumine bağlanır.

Metformin hidroklorür : Metformin plazma proteinlerine önemsiz ölçüde bağlanır. Klinik dozlarda kararlı durum plazma konsantrasyonları 24-48 saatte oluşur ve genelde 1 mcg/ml'nin altındadır. Maksimum dozda verilse bile plazma konsantrasyonları 5 mcg/ml'yi geçmez.

- Biyotransformasyon :

Rosiglitazon maleat : Rosiglitazon idrarda değişmemiş ilaç olarak atılmayacak kadar yoğun bir biçimde metabolize olur. Rosiglitazon'un dolaşımdaki bütün metabolitleri ana moleküle göre daha az aktiftir ve Rosiglitazon'un insüline duyarlılığı artırıcı etkisine katkıları beklenmez. İn vitro verilere göre Rosiglitazon bir P450 (CYP) izoenzimi olan 2C8 tarafından metabolize olur, CYP2C9'un katkısı ise minimaldir.

Metformin hidroklorür : Normal kimselerde yapılan intravenöz tek doz araştırmaları Metformin'in karaciğerde metabolize olmadan idrarla atıldığını göstermiştir.

- Eliminasyon :

Rosiglitazon maleat : (¹⁴C) Rosiglitazon maleatın oral veya intravenöz yolla verilmesinden sonra % 64'ü idrarla, % 23'ü feçes ile atılır. (¹⁴C) işaretli maddelerin plazma yarı-ömrü 103-105 saattir.

Metformin hidroklorür : Metformin ayrıca safraya da geçmez. Metformin'in renal klirensi, kreatin klirensden 3,5 kat daha fazladır. Bu da tübüler sekresyonun Metformin için başlıca eliminasyon yolu olduğunu gösterir. Oral yolla verildikten sonra absorbe olan ilacın % 90'ı ilk 24 saat içinde idrarla atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6,2 saattir. Kandaki ilacın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 17,6 saattir.

- Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum :

Rosiglitazon maleat : Rosiglitazon'un maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve eğrinin altındaki alanı (EAA) terapötik doz aralığında dozla orantılı olarak artar. Eliminasyon yarı ömrü 3-4 saat olup dozdan bağımsızdır.

Metformin hidroklorür : Tek oral doz olarak verilen 500 mg, 1500 mg ve 850 mg-2550 mg Metformin hidroklorür ile yapılan araştırmalar dozun artmasıyla orantılı olarak plazma konsantrasyonlarının artmadığını göstermiştir. Bu atılımdaki değişmelerden çok yükselen dozla absorpsiyonun azalması ile ilgilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

- Böbrek hastaları :

Renal fonksiyonu azalmış kimselerde Metformin'in plazma ve kandan eliminasyon yarı ömrü uzar. Bu uzama kreatinin klirensindeki azalma ile orantılıdır. Metformin renal fonksiyonu

azalmış kimselerde kontrendike olduğundan ROSENDAMET de böyle hastalarda kontrendikedir.

- Karaciğer hastaları :

Orta ve ilerlemiş derecede karaciğer hastalığı olanlarda (Child-Pugh Klas B/C) Rosiglitazon'un oral klirensi önemli derecede azalır. Bunun sonucu olarak C_{maks} 2 kat, EAA 3 kat artar. Sağlıklı kimselerle karşılaştırıldığında Rosiglitazon'un eliminasyon yarı ömrü karaciğer hastalarında 2 kat daha uzundur.

Aktif karaciğer hastalığının klinik belirtileri olan ya da ALT düzeyleri normalin üst limitinin 2,5 katından fazla olan hastalarda ROSENDAMET tedavisi başlatılmamalıdır.

- Cinsiyet :

Rosiglitazon'un ortalama oral klirensi kadınlarda erkeklere göre % 6 daha düşüktür. Rosiglitazon ve Metformin kombinasyonunun glisemik etkinliği cinsiyete göre değişmez. Metformin'in farmakokinetik parametreleri ve glisemik etkinliği cinsiyete göre değişmez.

- Pediatrik hastalar :

Rosiglitazon ve Metformin'in farmakokinetiği pediatrik yaş gruplarında araştırılmamıştır.

- Geriatrik hastalar :

Yaş Rosiglitazon farmakokinetiğini önemli ölçüde etkilemez. Gençlerle karşılaştırıldığında Metformin'in yaşlılarda total plazma klirensi azalır, yarı ömrü uzar ve C_{maks} yükselir. Bu değişimler yaşlılardaki renal fonksiyon azalması ile açıklanmaktadır. Bundan ötürü yaşı 80'in üstünde olan hastalarda kreatinin klirensi normal olmadıkça ROSENDAMET tedavisine başlanmamalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Rosiglitazon maleat ile Metformin hidroklorürü kombine olarak içeren ROSENDAMET ile toksikolojik araştırmalar yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler tek başına Rosiglitazon maleat ve Metformin hidroklorür ile yapılan araştırmaların sonuçlarıdır.

- Rosiglitazon maleat :

Karsinojenik etki : Farelerin diyetlerine 0.4, 1.5 ve 6.0 mg/kg/gün dozlarında katılarak 2 yıl süre ile verildiğinde Rosiglitazon'un karsinojenik etkisi görülmemiştir (Bu dozların en yüksek olanı EAA bazında önerilen maksimum insan dozunun 12 katıdır). Ancak 1.5 ve 4.0 mg/kg/gün dozlarında yağ dokusunda hiperplazi görülmüştür.

Sıçanların diyetlerine 0.05, 0.3 ve 2.0 mg/kg/gün dozlarında katılarak 2 yıl süre ile Rosiglitazon verildiğinde yağ dokusu selim tümörlerinde (lipomlar) artış gözlenmiştir.

Bu dozlar EAA bazında önerilen maksimum insan dozunun erkek sıçanlar için 10 katı, dişi sıçanlar için 20 katıdır. Yağ dokusundaki bu proliferatif değişmelerin ilacın sürekli olarak yağ dokusunu stimüle etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Mutajenik etki : Rosiglitazon'un gen mutasyonu için yapılan in vitro bakteriyel testlerde, insan lenfositlerinde yapılan in vitro kromozom sapma testlerinde, in vivo fare mikronukleus testinde ve in vitro ve in vivo sıçan UD5 (programlanmamış DNA sentezi) testinde mutajenik veya klastojenik etkileri görülmemiştir. Metabolik aktivasyonla yapılan in vitro fare lenfoma denemesinde mutasyonlarda ufak (yaklaşık 2 kat) bir artış gözlenmiştir.

Üremeye etkisi : Rosiglitazon erkek sıçanlara 40 mg/kg/gün dozlarına kadar verildiğinde çiftleşme ve üreme üzerinde advers etkisi görülmemiştir. (Bu doz EAA bazında insanlarda önerilen maksimum günlük dozun 116 katıdır). Rosiglitazon dişi sıçanlarda 2 mg/kg/gün dozunda siklik estrus düzenini bozar ve 40 mg/kg/gün dozunda fertilitiyi azaltır ve ayrıca plazma progesteron ve estradiol düzeylerini düşürür. (Bu dozlar EAA bazında insanlarda önerilen maksimum günlük dozun 20 ve 200 katıdır). 0.2 mg/kg/gün dozunda bu etkiler görülmez (insanlar için önerilen maksimum günlük dozun 3 katı). Maymunlarda Rosiglitazon 0.6 ve 4.6 mg/kg/gün dozunda (bu dozlar EAA bazında insan maksimum günlük dozunun 3 ve 15 katıdır) folliküler fazda serum estradiol yükselmesini engeller ve sonuçta luteinizan hormon yükselişi engellenir, luteal faz progesteron düzeyi düşer, amenore görülür. Bu etkilerin mekanizması overlerdeki steroidogenesisin inhibisyonudur.

Gebeliğe etkisi : Sıçanlarda erken gebelik devresinde Rosiglitazon embriyonun implantasyonunu etkiler. Fakat gebelik ortalarında verilirse sıçan ve tavşanda fetus ölümü ve büyümede duraklamaya neden olur. Sıçanlarda 3 mg/kg, tavşanlarda 100 mg/kg'a kadar dozlarda teratojenisite görülmez (bu dozlar EAA bazında insanlar için maksimum günlük dozun 20 ve 75 katıdır). Rosiglitazon 3 mg/kg/gün dozunda plasentada patolojik değişmelere neden olur. Sıçanlara gebelik ve emzirme süresince Rosiglitazon verilirse yavru büyüklüğü, neonatal yaşayabilirlik ve postnatal büyüme azalır. Plazenta, embriyo/fetus ve yavrular üzerine zararlı etkisi olmayan doz sıçanlarda 0.2 mg/kg/gün, tavşanlarda 15 mg/kg/gün'dür. Bu dozlar EAA bazında insanlardaki maksimum günlük dozun yaklaşık 4 katıdır.

Organ toksisitesi : Farelere 3 mg/kg/gün, sıçanlara 5 mg/kg/gün ve köpeklere 2 mg/kg/gün dozlarında Rosiglitazon verildiğinde kalp ağırlığında artış gözlenmiştir. Bu dozlar EAA bazında insanlar için önerilen maksimum günlük dozun 2, 22 ve 2 katlarıdır. Morfometrik ölçümler ventriküler kas dokusunda hipertrofi olduğunu göstermiştir. Bu plazma hacmindeki artış sonucu kalp yükünün artması ile açıklanabilir.

- Metformin hidroklorür :

Karsinojenik etki : Metformin ile sıçanlarda 104 hafta süreli ve 900 mg/kg/gün'lük doz kullanılarak, farelerde 91 hafta süreli ve 1500 mg/kg/gün'lük dozla uzun süreli karsinojenisite araştırmaları yapılmıştır. Bu dozlar beden yüzeyi alanı bazında önerilen maksimum insan günlük dozu olan 2000 mg Metformin'in 4 katıdır. Erkek ve dişi farelerde karsinom belirtisi görülmemiştir. Aynı şekilde erkek sıçanlarda Metformin tümörlere neden olmamıştır. Ancak 900 mg/kg/gün dozunda Metformin verilen dişi sıçanlarda uterus stromasında selim poliplere rastlanılmıştır.

Mutajenik etki : Metformin'in aşağıdaki in vitro testlerde mutajenik etkisi görülmemiştir. Ames testi (S. Typhimurium), gen mutasyon testi (fare lenfoma hücreleri) veya kromozom sapma testi (insan lenfositleri), farelerde in vivo mikronukleus testi sonuçları da negatiftir.

Üremeye etkisi : Metformin 600 mg/kg/gün dozuna kadar dozlarda erkek ve dişi sıçanlara verildiğinde üreme üzerinde advers etkisi görülmemiştir. Bu doz vücut yüzeyi alanı bazında insanlar için önerilen maksimum günlük dozun 3 katıdır.

Gebeliğe etkisi : Metformin 600 mg/kg/gün dozuna kadar verildiğinde sıçanlar ve tavşanlar için teratojenik değildir. Bu doz vücut yüzey alanı bazında insanlar için önerilen maksimum doz olan 2000 mg'ın sıçanlarda 2 katı, tavşanlarda 6 katıdır. Fetustaki konsantrasyonların tayini plasentada Metformin için bir bariyer bulunduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon, kroskarmelloz sodyum, laktoz, selüloz, krosopovidon, prejelatinize nişasta, magnezyum stearat, polivinil alkol, titanyum dioksit (E171), talk, lesitin (soya) (E322), kırmızı demir oksit (E172), ksantan gum (E415), FD&C mavi #2/indigo carmina alüminyum lak (E132).

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo, opak PVC/PE/PVDC blister. 56 tablet içeren karton kutularda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİOFARMA İLAÇ SAN. ve TİC.A.Ş.
Akpınar Mah. Fatih Cad. No : 2 34885
Samandıra – Kartal / İSTANBUL
Tel : (216) 398 10 63 (4 hat)
Faks : (216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

217/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi : 22.01.2009

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ