

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 1 mg rosiglitazon (som rosiglitazonmaleat) og 500 mg metforminhydrochlorid (svarende til 390 mg fri metforminbase).

Hjælpestoffer:

Hver tablet indeholder lactose (ca. 6 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Gule filmovertrukne tabletter mærket ”gsk” på den ene side og ”1/500” på den anden.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

AVANDAMET er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, særligt hos overvægtige patienter:

- som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved deres maksimale tolererede dosis af oral metformin alene.
- som oral trippel-kombinationsbehandling med et sulfonylurinstof hos patienter med insufficiant glykæmisk kontrol trods oral kombinationsbehandling med maksimalt tolereret dosis af metformin og sulfonylurinstof (se afsnit 4.4).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Den sædvanlige startdosis af AVANDAMET er 4 mg rosiglitazon/dag plus 2000 mg metforminhydrochlorid/dag.

Rosiglitazon kan øges til 8 mg/dag efter 8 uger, hvis bedre glykæmisk kontrol er påkrævet. Den maksimalt anbefalede daglige dosis af AVANDAMET er 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminhydrochlorid.

Den totale daglige dosis af AVANDAMET skal gives som to adskilte doser.

Dosistitrering med rosiglitazon (som tillægsbehandling til den optimale dosis metformin) kan overvejes, før patienten skifter til AVANDAMET.

Et direkte skift fra monoterapi med metformin til AVANDAMET kan overvejes, hvis det vurderes klinisk passende.

De gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin kan reduceres, hvis AVANDAMET tages med, eller umiddelbart efter, et måltid.

Oral tripel-kombinationsbehandling (rosiglitazon, metformin og sulfonylurinstof) (se afsnit 4.4)

- Patienter, der hidtil har fået metformin og sulfonylurinstof: Hvor det er hensigtsmæssigt kan AVANDAMET-behandlingen påbegyndes med en dosis af rosiglitazon på 4 mg pr. dag og en dosis metformin, som erstatter den dosis, som allerede indtages. En øgning af rosiglitazon til 8 mg/dag bør foretages med forsigtighed og i forbindelse med passende klinisk evaluering for at vurdere patientens risiko for at udvikle bivirkninger, der er relateret til væskeretention (se afsnit 4.4 og 4.8).
- Patienter, der hidtil har fået oral tripel-kombinationsbehandling: Hvor det er hensigtsmæssigt kan AVANDAMET erstatte de rosiglitazon- og metformindoser, som allerede indtages.

Hvor det er hensigtsmæssigt, kan AVANDAMET erstatte samtidig brug af rosiglitazon og metformin i eksisterende oral kombinationsbehandling eller oral tripel-kombinationsbehandling for at simplificere behandlingen.

#### Ældre:

Da metformin udskilles via nyrerne, og ældre har tendens til forringet nyrefunktion, bør ældre patienter, som behandles med AVANDAMET, have deres nyrefunktion monitoreret regelmæssigt.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion:

AVANDAMET må ikke anvendes til patienter med nyresvigt eller nedsat nyrefunktion, f.eks. serumkreatininniveau > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder og/eller kreatininclearance < 70 ml/min (se afsnit 4.3 og 4.4).

#### Børn og unge:

AVANDAMET bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se afsnit 5.1 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

AVANDAMET er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for rosiglitazon, over for metforminhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- svigtende hjertefunktion eller anamnese med hjerteinsufficiens (New York Heart Association (NYHA) grad I til IV)
- akut koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se afsnit 4.4)
- akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoxi såsom:
  - hjerte- eller respirationsinsufficiens
  - nyligt myokardieinfarkt
  - shock
- nedsat leverfunktion
- akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se afsnit 4.4)
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk prækoma
- nyresvigt eller nedsat nyrefunktion f.eks. serumkreatinin niveau > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder og/eller kreatininclearance < 70 ml/min (se afsnit 4.3 og 4.4)
- akutte tilstande, der muligvis kan forværre nyrefunktionen, såsom:
  - dehydrering
  - svær infektion
  - shock
  - intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler (se afsnit 4.4)
- amning.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Lactacidose

Lactacidose er en meget sjælden, men alvorlig, metabolisk komplikation, der kan forekomme på grund af metforminophobning. Rapporterede tilfælde af lactacidose hos patienter behandlet med metformin

er primært forekommet hos diabetespatienter med betydeligt nedsat nyrefunktion. Forekomsten af lactacidose kan og bør reduceres ved også at bedømme andre relaterede risikofaktorer såsom dårligt reguleret diabetes, ketose, længerevarende faste, overdrevet alkoholindtag, leverinsufficiens samt enhver tilstand forbundet med hypoxi.

#### Diagnose:

Lactacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnø, mavesmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet, plasmalaktatniveau over 5 mmol/l og et øget aniongap og laktat/pyruvat forhold. Hvis der er mistanke om metabolisk acidose, bør behandlingen afbrydes, og patienten bør omgående indlægges (se afsnit 4.9).

#### Nyrefunktion

Da metformin udskilles via nyrerne bør serum-kreatininkoncentrationen bestemmes regelmæssigt:

- mindst en gang årligt hos patienter med normal nyrefunktion
- mindst to til fire gange årligt hos patienter med serum-kreatininkoncentrationer ved den øvre normalgrænse og hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion hos ældre patienter forekommer ofte og asymptomatisk. Der bør udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive forringet, for eksempel, når der indledes antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved opstart af behandling med NSAID.

#### Væskeretention og hjerteinsufficiens

Thiazolidinedioner kan forårsage væskeretention, som kan forværre eller fremskynde tegn og symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Rosiglitazon kan forårsage dosisafhængig væskeretention. Væskeretentionens mulige medvirken til vægtøgning bør vurderes individuelt, da hurtig og voldsom vægtøgning i meget sjældne tilfælde er rapporteret som tegn på væskeretention. Alle patienter, specielt patienter, som får Avandamet i kombination med insulin, patienter som får Avandamet i kombination med et sulfonylurinstof, patienter med risiko for hjerteinsufficiens og patienter med reducerede kardiale reserver, bør overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, der er relateret til væskeretention, herunder vægtøgning og hjerteinsufficiens. Behandling med AVANDAMET skal seponeres ved klinisk forringelse i den kardiale status.

Brugen af AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin kan være forbundet med øget risiko for væskeretention og hjerteinsufficiens (se afsnit 4.8). Beslutningen om at påbegynde behandlingen med AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof, bør omfatte overvejelser af alternative behandlinger. Øget overvågning af patienten anbefales, hvis AVANDAMET anvendes i kombination med specielt insulin, men også hvis det anvendes i kombination med sulfonylurinstoffer.

Yderligere blev der oftere rapporteret om hjerteinsufficiens hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens; ødem og hjerteinsufficiens blev også hyppigere rapporteret hos ældre patienter og hos patienter med mild eller moderat renal insufficiens. Forsigtighed tilrådes hos patienter over 75 år på grund af begrænset erfaring i denne patientgruppe. Eftersom både NSAID, insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig administration forhøje risikoen for ødem.

#### I kombination med insulin

En forhøjet hyppighed af hjerteinsufficiens er blevet observeret i kliniske forsøg, hvor rosiglitazon er anvendt i kombination med insulin. Både insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, og samtidig administration kan øge risikoen for ødem og iskæmisk hjertesygdom. Insulin bør kun lægges oven i behandling med rosiglitazon i særlige tilfælde, og patienten bør følges tæt.

#### Myokardieiskæmi

En retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske forsøg antydede, at behandling med rosiglitazon kan sættes i forbindelse med en øget risiko for myokardieiskæmi. Men alt i alt er de foreliggende data om risikoen for myokardieiskæmi inkonklusive (se afsnit 4.8). Der er begrænsede oplysninger fra kliniske forsøg hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og/eller perifer karsygdom. For en sikkerheds skyld bør rosiglitazon derfor ikke anvendes til disse patienter, specielt ikke til patienter med symptomer på iskæmisk hjertesygdom.

### Akut koronarsyndrom (AKS)

Der har ikke været inkluderet patienter med AKS i kontrollerede kliniske forsøg med rosiglitazon. I betragtning af risikoen for udvikling af hjerteinsufficiens bør behandling med rosiglitazon ikke initieres hos patienter med akut hjertetilfælde, og det bør seponeres i den akutte fase (se afsnit 4.3).

### Monitorering af leverfunktionen

Der har været sjældne rapporter med hepatocellulær dysfunktion, set under erfaringerne efter markedsføringen (se afsnit 4.8). Der er begrænset erfaring med rosiglitazon hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2.5X den øvre grænse for normal). Derfor bør leverenzymmer kontrolleres forud for indledning af terapi med AVANDAMET hos alle patienter. Herefter kontrolleres leverenzymmerne, af og til, baseret på klinisk vurdering. Behandling med AVANDAMET bør ikke indledes hos patienter med forhøjet baselineniveau af leverenzymmer (ALAT > 2,5 gange den øvre grænse for normal) eller enhver anden evidens på leversygdom. Hvis ALAT-niveauet stiger til > 3 gange den øvre grænse for normal under AVANDAMET-behandlingen, bør leverenzymmerne kontrolleres igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauet forbliver > 3 gange den øvre grænse for normal, bør behandlingen afbrydes. Hvis en patient udvikler symptomer, som tyder på hepatisk dysfunktion, herunder uforklarlig kvalme, opkastninger, abdominal smerte, træthed, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymmerne kontrolleres. Beslutningen om at lade patienten fortsætte behandling med AVANDAMET bør tages på baggrund af en klinisk vurdering baseret på løbende laboratorieundersøgelser. Hvis gulsot observeres, bør behandlingen afbrydes.

### Øjenlidelser

Post-marketing-rapporter har beskrevet nye tilfælde samt forværring af diabetisk maculaødem med synsforstyrrelser hos patienter i behandling med thiazolider, herunder rosiglitazon. Størstedelen af disse patienter har endvidere rapporteret perifert ødem. Det er usikkert, om der er en direkte sammenhæng mellem behandling med rosiglitazon og maculaødem, men den behandlende læge bør være advaret om muligheden for maculaødem, hvis patienterne klager over synsforstyrrelser, og henvisning til øjnlæge bør overvejes.

### Vægtøgning

I kliniske undersøgelser med rosiglitazon har der været tegn på dosisrelateret vægtforøgelse, som var større ved kombinationsbehandling med insulin. Derfor bør vægten monitoreres tæt hos patienterne, idet vægtforøgelsen kan skyldes væskeretention, som kan sættes i forbindelse med hjerteinsufficiens.

### Anæmi

Behandling med rosiglitazon er forbundet med en dosisrelateret reduktion i hæmoglobinniveauet. Hos patienter med lavt baselineniveau for hæmoglobin før indledning af terapi, findes en forhøjet risiko for anæmi under behandling med AVANDAMET.

### Hypoglykæmi

Patienter, som får AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin, har risiko for dosisrelateret hypoglykæmi. Øget overvågning af patienten og en reduktion i dosis af enten sulfonylurinstof eller insulin kan være nødvendig.

### Operation

Da AVANDAMET indeholder metforminhydrochlorid bør behandlingen afbrydes 48 timer før elektive operationer i universel anæstesi, og bør sædvanligvis ikke genoptages tidligere end 48 timer efter.

### Indgivelse af jodholdigt kontrastmiddel

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøgelser kan føre til nyreinsufficiens. På grund af indholdet af metformin bør behandlingen med AVANDAMET afbrydes inden, eller på tidspunktet for undersøgelsen, og ikke genoptages før 48 timer efter. Nyrefunktionen skal kontrolleres inden behandlingen genoptages (se afsnit 4.5).

### Knoglelidelser

Langtidsforsøg viser en øget forekomst af frakturer hos især kvindelige patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (se afsnit 4.8). De fleste frakturer forekom i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinder blev den øgede forekomst observeret efter et års behandling og varede ved gennem resten af langtidsbehandlingen. Der skal tages hensyn til risikoen for frakturer hos især kvindelige patienter ved behandling med rosiglitazon.

### Andre forsigtighedsregler

Præmenopausale kvinder har modtaget rosiglitazon i kliniske undersøgelser. Til trods for, at en hormonal ubalance er set i de prækliniske undersøgelser (se afsnit 5.3), er der ikke set signifikante bivirkninger i forbindelse med menstruelle forstyrrelser. Som en konsekvens af forbedret insulinsensitivitet kan ovulationen genetableres hos patienter, som er anovulatoriske på grund af insulinresistens. Patienter bør være opmærksomme på risikoen for graviditet (se afsnit 4.6).

AVANDAMET bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C8-inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller inducerende stoffer (f.eks. rifampicin), pga. effekten på rosiglitazons farmakokinetik (se afsnit 4.5). Endvidere bør der udvises forsigtighed ved samtidig brug af AVANDAMET og kationiske lægemidler, der elimineres via renal tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), pga. effekten på metformins farmakokinetik (se afsnit 4.5). Glykæmisk kontrol bør monitoreres tæt. Justering af AVANDAMET-dosis inden for den anbefalede dosering eller ændringer i diabetisk behandling bør overvejes (se afsnit 4.5).

Alle patienter bør fortsætte deres diæt med jævn fordeling af kulhydratindtagelsen i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte deres energibegrænsede diæt.

Sædvanlige laboratorietests til diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.

AVANDAMET-tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke gives til patienter med sjælden arvelig galactose intolerans, Lapps laktatmangel eller glucose-galactose malabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført egentlige interaktionsundersøgelser med AVANDAMET. Samtidig brug af de enkelte aktive indholdsstoffer hos patienter i kliniske undersøgelser, samt omfattende klinisk brug, har ikke vist uventede interaktioner. De efterfølgende oplysninger afspejler de tilgængelige data, som findes for de enkelte aktive stoffer (rosiglitazon og metformin).

Der er øget risiko for lactacidose ved akut alkoholforgiftning (særligt i tilfælde af faste, fejlnæring eller leverinsufficiens) på grund af indholdet af metformin i AVANDAMET (se afsnit 4.4) Undgå indtagelse af alkohol og lægemidler indeholdende alkohol.

Kationiske lægemidler, der elimineres via renal tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om almindelige renale tubulære transportsystemer. En klinisk undersøgelse af 7 normale, raske personer viste, at cimetidin, administreret som 400 mg to gange daglig, forøger den systemiske eksponering af metformin (AUC) med 50 % og  $C_{max}$  med 81 %. Derfor bør tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændringer i diabetesbehandling overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der udskilles via renal tubulær sekretion.

*In vitro*-undersøgelser har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8, med CYP2C9 som en mindre metaboliseringsvej.

Samtidig administration af rosiglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) resulterede i en tofoldig stigning i plasmakoncentrationen af rosiglitazon. Da der er risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt at reducere dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af rosiglitazon og rifampicin (en inducer af CYP2C8) resulterede i et fald på 66 % i rosiglitazon plasmakoncentrationer. Det kan ikke udelukkes at andre inducerende stoffer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikum) også påvirker effekten af rosiglitazon. Det kan være nødvendigt at øge dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Klinisk signifikante interaktioner med CYP2C9-substrater eller inhibitorer forventes ikke.

Samtidig administration af rosiglitazon og de orale antidiabetika, glibenclamid og acarbose, resulterede ikke i klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraterne nifedipine, ethinylestradiol eller norethisteron ved samtidig administration af rosiglitazon.

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler kan føre til nyreinsufficiens, som kan betyde ophobning af metformin og risiko for lactacidose. Metformin bør seponeres inden, eller på tidspunktet for undersøgelsen, og ikke genoptages før 48 timer efter. Nyrefunktionen skal kontrolleres inden behandlingen genoptages.

#### Kombinationer, som kræver særlige forsigtighedsregler

Glukokortikoider (indgivet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har intern hyperglykæmisk aktivitet. Patienten bør informeres og hyppigere monitorering af blodsukkeret udføres, specielt i begyndelsen af behandlingen. Hvis påkrævet bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved dets ophør. ACE-hæmmere kan mindske blodsukkerniveauet. Hvis påkrævet, bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved dets ophør.

## **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke prækliniske eller kliniske data om eksponering for AVANDAMET under graviditet.

Rosiglitazon passerer den humane placenta og er detekterbar i fostervæv. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af rosiglitazon hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

AVANDAMET bør derfor ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandlingen med AVANDAMET afbrydes, hvis ikke de forventede fordele for moderen overstiger den potentielle risiko for fostret.

Både rosiglitazon og metformin er påvist i mælken hos forsøgsdyr. Det vides ikke, om amning vil kunne medføre, at barnet eksponeres for lægemidlet. AVANDAMET må derfor ikke anvendes af ammende kvinder (se afsnit 4.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

AVANDAMET påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne for hver af delkomponenterne i AVANDAMET er beskrevet nedenfor. En bivirkning vil kun være at finde under den faste dosiskombination, hvis den ikke er set under en af komponenterne i AVANDAMET eller hvis bivirkningen forekommer i en højere frekvens end for den, der er opstillet for den enkelte komponent.

Bivirkningerne fra hvert behandlingsregime er listet nedenfor efter organklasse og absolut frekvens. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline-karakteristika for patienterne. De frekvenskategorier, der blev tildelt bivirkningerne baseret på data fra kliniske undersøgelser, afspejler ikke nødvendigvis frekvensen af bivirkninger opstået under normal klinisk praksis. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) herunder isolerede rapporter.

### AVANDAMET

Data fra dobbeltblinde undersøgelser bekræfter, at bivirkningsprofilen for samtidig administration af rosiglitazon og metformin er identisk med den kombinerede bivirkningsprofil for de to lægemidler. Data for AVANDAMET er også konsistent med denne kombinerede bivirkningsprofil.

### Data fra kliniske undersøgelser (insulin som supplement til behandling med AVANDAMET)

I en enkel undersøgelse (n = 322), hvor insulin blev tilføjet behandlingen med AVANDAMET, sås ingen nye bivirkninger ud over dem allerede set med kombinationsbehandling med enten AVANDAMET eller rosiglitazon. Risikoen for både væskeretention og hypoglykæmi er dog øget, når AVANDAMET anvendes i kombination med insulin.

### *Rosiglitazon*

### Data fra kliniske undersøgelser

Bivirkninger fra hvert behandlingsregime er listet under organklasse og absolutte frekvens. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline karakteristika for patienterne.

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er angivet i en oversigt over kliniske undersøgelser med mere end 5000 patienter i behandling med rosiglitazon. Inden for hver organklasse er bivirkninger ved rosiglitazon i monoterapi stillet op efter faldende frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne stillet op efter, hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med rosiglitazon**

Bivirkning	Frekvens af bivirkning under behandlingsregime		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med metformin	Rosiglitazon med metformin og sulfonylurinstof
<b>Blod- og lymfesystem</b>			
Anæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Granulocytopeni			Almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Hypercholesterolæmi <sup>1</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypertriglyceridæmi	Almindelig		
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vægtøgning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Øget appetit	Almindelig		
Hypoglykæmi		Almindelig	Meget almindelig
<b>Nervesystemet</b>			
Svimmelhed*		Almindelig	
Hovedpine*			Almindelig
<b>Hjerte</b>			
Hjerteinsufficiens <sup>2</sup>		Almindelig	Almindelig
Hjerteiskæmi <sup>3*</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Mave-tarmkanalen</b>			
Obstipation	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Frakturer <sup>4</sup>	Almindelig	Almindelig	
Myalgi*			Almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Ødem	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig

\*Frekvenskategorien for baggrundshyppigheden af disse bivirkninger, som er taget fra placebo-grupper fra kliniske undersøgelser, er "Almindelig".

<sup>1</sup>Hyperkolesterolæmi var rapporteret hos op til 5,3 % af de patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (oral monoterapi, dobbel- eller tripelterapi). Det forhøjede totale kolesterolniveau blev forbundet med en forøgelse i både LDLc og HDLc, men forholdet af total kolesterol: HDLc var uændret eller forbedret i langtidsundersøgelser. Overordnet var disse stigninger generelt milde til moderate og som regel kunne behandlingen fortsættes.

<sup>2</sup>Der er set en stigning i antallet af hjerteinsufficiens, når rosiglitazon gives i kombination med sulfonylurinstof (enten i kombinations- eller i triple-kombinationsbehandling), og forekomsten er højere med 8 mg rosiglitazon sammenlignet med 4 mg rosiglitazon (som total daglig dosis). Forekomsten af hjerteinsufficiens i det dobbeltblinde hovedstudie var 1,4 % ved triple-kombinationsbehandling, sammenlignet med 0,4 % for kombinationsbehandling med metformin og sulfonylurinstof. Forekomsten af hjerteinsufficiens var 2,4 % ved kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon givet for at understøtte insulinbehandling), sammenlignet med 1,1 % ved behandling med insulin alene.

En placebokontrolleret, etårig undersøgelse af patienter, der lider af hjerteinsufficiens NYHA-klasse I-II, har vist en forværring eller mulig forværring af hjerteinsufficiens hos 6,4 % af patienterne i behandling med rosiglitazon, sammenlignet med 3,5 % for placebo.

<sup>3</sup>I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske undersøgelser var forekomsten af hændelser, der var associeret med hjerteiskæmi, højere for behandlingsregimer med rosiglitazon end for komparatorerne, der bestod af både aktive stoffer og placebo. Forekomsten var hhv. 2,00 % for rosiglitazon over for 1,53 % for komparatorerne [hazard ratio (HR) 1,30 (95 % konfidensinterval (CI) 1,004 – 1,69)]. Risikoen var øget i de tilfælde, hvor rosiglitazon blev lagt oven i insulinbehandling, og hos patienter i nitratbehandling for iskæmisk hjertesygdom. I en analyse opdateret med yderligere 10 undersøgelser, der opfyldte inklusionskriterierne, men som ikke var tilgængelige, da den oprindelige analyse blev foretaget, var der ikke statistisk forskel på forekomsten af hændelser, der typisk sættes i forbindelse med hjerteiskæmi, i behandlingsregimer med rosiglitazon (2,21 %) versus kombinerede aktive og placebo-komparatorer (2,08 %) [HR 1,098 (95 % CI 0,809 - 1,354)]. I en prospektiv undersøgelse af forekomsten af hjerte-kar-sygdomme (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år) var de primære endepunkter, død eller indlæggelse pga. hjerte-kar-sygdomme, lige hyppige hos de patienter, der fik rosiglitazon, og de patienter, der fik aktive komparatorer [HR 0,99 (95 % CI 0,85 - 1,16)]. To andre prospektive, randomiserede, kontrollerede kliniske langtidsundersøgelser (med 9.620 patienter, hver undersøgelse med en varighed på > 3 år), der sammenlignede rosiglitazon og andre godkendte orale antidiabetika eller placebo, hverken be- eller afkræfter den potentielle risiko for myokardieiskæmi. Alt i alt kan der ikke drages nogen konklusion ud fra de foreliggende oplysninger om risikoen for myokardieiskæmi.

Langtidsundersøgelser viser en øget forekomst af fraktur hos især kvindelige patienter, der tager rosiglitazon. I et monoterapistudie var forekomsten hos kvinder på rosiglitazon 9,3 % (2,7 patienter pr. 100 patientår) versus 5,1 % (1,5 patient pr. 100 patientår) hos kvinder på metformin eller 3,5 % (1,3 patient pr. 100 patientår) hos kvinder på glibenclamid. I en anden langtidsundersøgelse sås der øget forekomst af fraktur hos patienter i den kombinerede rosiglitazongruppe i sammenligning med den aktive kontrolgruppe [8,3 % versus 5,3 %, risikoratio 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Risikoen for fraktur så ud til at være større hos kvinder i forhold til kontrolgruppen [11,5 % versus 6,3 %, risikoratio 1,82 (95 % CI 1,26 - 1,97)] end hos mænd i forhold til kontrolgruppen [5,3 % versus 4,3 % (95 % CI 0,85 - 1,77)]. Yderligere data er nødvendige for at fastslå, om der er øget risiko for fraktur hos mænd efter en længere opfølgingsperiode. Hovedparten af frakturerne var i overekstremiteterne og de distale underekstremiteter (se afsnit 4.4).

I dobbeltblinde kliniske undersøgelser med rosiglitazon var forekomsten af stigninger i ALAT på mere end tre gange den øvre normale grænse af samme størrelse som for placebo (0,2 %) og mindre end ved behandling med de lægemidler, som rosiglitazon blev sammenlignet med (0,5 % metformin/sulfonylurinstof). Forekomsten af alle bivirkningerne relateret til lever- og galdevejene var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og svarende til placebo.

### **Post-marketingdata**

I forlængelse af bivirkningsdata, der blev fundet i kliniske undersøgelser, er de data, der blev fundet efter markedsføring af rosiglitazon listet i tabellen nedenfor.

**Tabel 2. Frekvens af bivirkninger identificeret fra postmarketingdata med rosiglitazon**

<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hurtig og voldsom vægtøgning	Meget sjælden
<b>Immunsystemet (se Hud og subkutane væv)</b>	
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
<b>Øjne</b>	
Maculaødem	Sjælden
<b>Hjerte</b>	
Kongestiv hjerteinsufficiens /lungeødem	Sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	
Nedsat leverfunktion, primært kommet til udtryk ved forhøjede leverenzymers <sup>5</sup>	Sjælden
<b>Hud og subkutane væv (se Immunsystemet)</b>	
Angiødem	Meget sjælden
Hudreaktioner (for eksempel nældefeber, kløe, udslæt)	Meget sjælden

<sup>5</sup>Der er rapporteret sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymers og hepatocellulær dysfunktion. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om fatale udfald.

### *Metformin*

#### Data fra kliniske undersøgelser og post-marketingdata

I Tabel 3 er bivirkninger listet under organklasser og absolutte frekvenser. Frekvenskategorierne er baseret på information fra produktresuméet for metformin godkendt i EU.

**Tabel 3. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med metformin og fra postmarketingdata med metformin**

<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Gastrointestinale symptomer <sup>6</sup>	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Lactacidose	Meget sjælden
Vitamin B12 mangel <sup>7</sup>	Meget sjælden
<b>Nervesystemet</b>	
Metalsmag	Almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>	
Nedsat leverfunktion	Meget sjælden
Hepatitis	Meget sjælden
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Nældefeber	Meget sjælden
Erytem	Meget sjælden
Hudkløe	Meget sjælden

<sup>6</sup>Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diaré, mavesmerter og appetitløshed er meget almindelige. De forekommer hyppigst i starten af behandlingen og forsvinder oftest spontant.

<sup>7</sup>Langtidsbehandling med metformin har været sat i sammenhæng med fald i vitamin B12 absorption, hvilket muligvis meget sjældent resulterer i klinisk signifikant vitamin B12 mangel (f.eks. Megaloblastisk anæmi).

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med AVANDAMET.

Begrænsede data er tilgængelige vedrørende overdosering af rosiglitazon hos mennesker. I kliniske undersøgelser blandt frivillige blev rosiglitazon givet som enkelt-doser af op til 20 mg og var vel tålt.

En stor overdosis metformin (eller samtidig eksisterende risikofaktorer for udvikling af lactacidose) kan føre til lactacidose, som er en kritisk tilstand, og skal behandles på hospitalet.

I tilfælde af overdosis anbefales det, at der gives støttende behandling afhængig af patientens kliniske status. Den mest effektive behandlingsform er, at fjerne laktat og metformin ved hæmodialyse. Rosiglitazon er i høj grad proteinbundet og fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationspræparater, ATC-kode: A10BD03

AVANDAMET kombinerer to antidiabetiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: rosiglitazonmaleat, hørende til thiazolidinedionerne og metforminhydrochlorid, hørende til biguaniderne. Thiazolidinedionerne

virker primært ved at reducere insulinresistens og biguaniderne virker primært ved at mindske den endogene hepatiske glucoseproduktion.

### *Rosiglitazon*

Rosiglitazon er en selektiv agonist ved de specifikke kernereceptorer PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator-aktiveret receptor gamma) og tilhører antidiabetikumgruppen thiazolidinedioner. Stoffet reducerer glykæmi ved at nedsætte insulinresistensen i fedtvæv, skeletmuskulatur og lever.

Rosiglitazons antihyperglykæmiske aktivitet er påvist i et antal dyremodeller af type 2-diabetes. I tillæg bevarede rosiglitazon  $\beta$ -cellefunktionen, demonstreret ved en stigning i antallet af langerhanske øer og insulinindholdet og forhindrede udviklingen af udtalt hyperglykæmi i dyremodeller af type 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerede ikke udskillelsen af insulin fra pankreas eller induktion af hypoglykæmi hos rotter og mus. Hovedmetabolitten (pare-hydroxy-sulfat) med høj affinitet til det opløselige humane PPAR $\gamma$  udviste relativ høj potens i et glucosetolerance-assay hos overvægtige mus. Den kliniske relevans af denne observation er endnu ikke fuldt klarlagt.

I kliniske undersøgelser er rosiglitazons glucosesænkende effekt indtrådt langsomt med påviselig maksimal reduktion i fastende plasmagucose (FPG) efter cirka 8 ugers behandling. Den forbedrede glykæmiske kontrol er forbundet med en reduktion i både det fastende og det post-prandiale glucose.

Rosiglitazon var forbundet med en vægtøgning. I mekanistiske undersøgelser viste, at vægtøgningen overvejende skyldes en øgning i det subkutane fedtlag med mindsket visceralt og intrahepatisk fedtlag.

I overensstemmelse med virkningsmekanisme reducerer rosiglitazon i kombination med metformin insulinresistens og forbedret pankreatisk  $\beta$ -celle. Forbedret glykæmisk kontrol var også forbundet med et signifikant fald i frie fede syrer. Som en konsekvens af forskellige, men komplementære, virkningsmekanismer, resulterede kombinationsbehandling med rosiglitazon og metformin i additiv effekt på den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes.

I undersøgelser med en maksimal varighed på 3 år medførte rosiglitazon, indgivet en eller to gange daglig i oral kombinationsbehandling med metformin, en vedvarende forbedring af den glykæmiske kontrol (FPG og HbA1c). En mere udtalt glucosesænkende effekt er set hos overvægtige patienter. En morbiditets/mortalitet undersøgelse er ikke afsluttet med rosiglitazon, og langtidsfordelene forbundet med forbedret glykæmisk kontrol er derfor ikke blevet påvist.

Et aktivt kontrolleret klinisk forsøg (rosiglitazon op til 8 mg daglig eller metformin op til 2000 mg daglig) blev udført med 197 børn i alderen 10-17 år med type 2-diabetes i 24 uger. Kun metformingruppen opnåede statistisk signifikant forbedring i forhold til baseline. Rosiglitazon viste ikke non-inferioritet over for metformin. Efterfølgende handling med rosiglitazon viste ingen yderligere sikkerhedsproblemer blandt børn i forhold til voksne med type 2-diabetes mellitus. Der er ingen langvarige effekt- og sikkerhedsdata tilgængelig hos børn.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var et multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 4-6 år (median varighed på 4 år), hvor rosiglitazon i doser på 4-8 mg/dag blev sammenlignet med metformin (500-2.000 mg/dag) og glibenclamid (2,5-15 mg/dag) hos 4.351 stofnaive patienter, der for nyligt var diagnosticeret ( $\leq 3$  år) med type 2-diabetes. Rosiglitazon reducerede signifikant risikoen for monoterapisvigt (FPG  $> 10,0$  mmol/l) med 63 % i forhold til glibenclamid (HR 0,37; CI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68; CI 0,55-0,85) i studieforløbet (op til 72 måneders behandling). Dette betyder, at akkumulerede tilfælde af behandlingssvigt hos rosiglitazon-, metformin- og glibenclamidbehandlede patienter er henholdsvis 10,3 %, 14,8 % og 23,3 %. Henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % af patienterne i rosiglitazon-, glibenclamid- og metformingruppen trak sig ud af studiet af grunde, som ikke skyldtes monoterapisvigt. Betydningen af disse resultater for sygdomsprogressionen eller for mikrovaskulære eller makrovaskulære hændelser er endnu ikke blevet fastlagt (se afsnit 4.8). I dette studie var de observerede bivirkninger i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for hver af behandlingerne, inklusive vedvarende vægtøgning ved rosiglitazon. Desuden observeredes en øget forekomst af knoglefrakturer hos kvinder i behandling med rosiglitazon (se afsnit 4.4 og 4.8).

RECORD var en stor (4.447 patienter), open-labelled, prospektiv, kontrolleret undersøgelse (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år), hvor patienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt regulerede på metformin eller sulfonylurinstof (SU), blev randomiserede til at få lagt rosiglitazon eller metformin eller SU oveni. Patienterne havde i gennemsnit haft diabetes i ca. 7 år. Det vigtigste primære endepunkt var kardiovaskulær indlæggelse (herunder hjerteinsufficiens) og kardiovaskulær død. Gennemsnitsdoser ved slutningen af randomiseret behandling ses herunder:

Randomiseret behandling†	Gennemsnitsdosis (SD) ved afslutning af randomiseret behandling
Rosiglitazon (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
SU glimepirid* (får i forvejen metformin)	3,6 (1,8) mg
Metformin (får i forvejen SU)	1995,5 (682,6) mg

\* Identiske virksomme doser (dvs. ca. halv maksimumdosis) af andre SU (glibenclamid og glicazid).

† Patienter, der blev allokeret til behandling i kombination med den allerede givne behandling og med målbare data.

Der sås ingen forskel i antallet af vigtigste primære endepunkt- hændelser efter behandling med rosiglitazon (321/2220) over for den aktive kontrolgruppe (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), der lever op til det forud definerede non-inferioritetskriterium på 1,20 (non-inferioritet  $p = 0,02$ ). HR og CI vedrørende sekundære endepunkter var: Død uanset årsag (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, apopleksi) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, CI 0,59-1,18), akut myokardieinfarkt (HR 1,14, CI 0,80-1,63) og apopleksi (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder i den gruppe, hvor rosiglitazon blev givet i tostoffbehandling, var denne kombinationsbehandling non-inferiør i forhold til kombinationen af SU og metformin til reducere HbA1c. I den endelige analyse efter 5 år sås en justeret gennemsnitsreduktion fra baseline i HbA1c på 0,14 % hos patienter på rosiglitazon lagt oven i metformin over for en stigning på 0,17 % hos de patienter, der fik SU lagt oven i metformin i den randomiserede tostoffbehandling ( $p < 0,0001$  mht. forskel i behandling). Hos de patienter, der fik rosiglitazon lagt oven i SU, sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c på 0,24 % over for en reduktion i HbA1c på 0,10 % hos de patienter, der fik metformin lagt oven i SU ( $p = 0,0083$  mht. forskel i behandling). Der sås en signifikant stigning i hjerteinsufficiens (fatal og ikkefatal) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) og frakturer (risikoratio 1,57, CI 1,26-1,97) i forbindelse med de behandlinger, der indeholdt rosiglitazon sammenlignet med den aktive kontrolgruppe (se afsnit 4.4 og 4.8). I alt 564 patienter trak sig ud af den kardiovaskulære opfølgning, dvs. 12,3 % af patienterne på rosiglitazon og 13 % af patienterne i kontrolgruppen; det betyder, at 7,2 % patientår er blevet mistet mht. kardiovaskulær opfølgning og 2,0 % patientår mht. opfølgning af død uanset årsag.

\*

#### Metformin

Metformin er et biguanid med antidiabetiske virkninger, som sænker både basal og postprandial plasmagluucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved at reducere den hepatiske glucoseproduktion ved hæmning af gluconeogenese og glycogenolyse,
- i muskler, ved forøgelse af insulinfølsomheden, forbedring af perifer glucoseoptagelse og -udnyttelse,
- ved at forsinke den intestinale glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glycogensyntese ved at påvirke glycogensyntesen. Metformin øger transportkapaciteten af specifikke membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af stoffets virkning på blodsukkeret, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske undersøgelser: metformin reducerer total-kolesterol, LDLc og triglyceridniveauer.

Den prospektive randomiserede undersøgelse (UKPDS) har påvist langtidsfordele af intensiv blodsukkerkontrol ved type 2-diabetes. Analyser af resultaterne for overvægtige patienter, behandlet med metformin, da diæt havde vist sig utilstrækkelig:

- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for enhver diabetes-relateret komplikation i metformingruppen (28,9 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (43,3 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,0023$ , og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (40,1 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,0034$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetes-relateret mortalitet: metformin (7,5 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (12,7 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,017$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for overordnet mortalitet: metformin (13,5 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (20,6 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,011$ , og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (18,9 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,021$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin (11 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (18 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,01$ .

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### AVANDAMET

#### Absorption

Der er ikke set statistisk signifikant forskel på absorptions karakteristika for rosiglitazon og metformin fra AVANDAMET tabletten og data for henholdsvis rosiglitazonmaleat og metforminhydrochlorid.

Fødeindtagelse påvirkede ikke AUC for rosiglitazon eller metformin, når AVANDAMET blev givet til raske frivillige. Fødeindtagelse medførte en lavere  $C_{max}$  (22 % for rosiglitazon og 15 % for metformin) samt forsinket  $t_{max}$  (med cirka 1,5 time for rosiglitazon og 0,5 time for metformin). Denne føde-påvirkning er ikke vurderet som værende klinisk signifikant.

De følgende oplysninger vedrører de farmakokinetiske forhold af de individuelle aktive stoffer i AVANDAMET.

#### *Rosiglitazon*

##### Absorption

Rosiglitazons absolutte biotilgængelighed efter både en 4 mg og 8 mg oral dosis er cirka 99 %.

Rosiglitazons maksimale plasmakoncentration ses cirka 1 time efter administration.

Plasmakoncentrationerne er stort set dosisproportionale inden for det terapeutiske interval.

Administration af rosiglitazon sammen med føde resulterede ikke i nogen ændring i den generelle optagelse (AUC), selvom der sås et svagt fald i  $C_{max}$  (cirka 20-28 %) og en forsinkelse i  $t_{max}$  (cirka 1,75 time) sammenlignet med administration i fastende tilstand. Disse små variationer er ikke klinisk signifikante, og det er derfor ikke nødvendigt at indgive rosiglitazon på et bestemt tidspunkt i relation til måltider. Absorption af rosiglitazon påvirkes ikke ved stigninger i gastrisk pH.

##### Distribution

Rosiglitazons distributionsvolumen er cirka 14 l hos raske frivillige. Rosiglitazons plasma-proteinbinding er høj (cirka 99,8 %) og påvirkes ikke af koncentration eller alder. Proteinbindingen af den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) er meget høj (> 99,99 %).

##### Metabolisme

Rosiglitazons metabolisme er omfattende, og intet af det oprindelig stof udskilles uændret.

Metabolismen sker primært gennem N-demetylation og hydroxylation, efterfulgt af konjugation med sulfat og glukuronsyre. Bidraget fra den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) til den samlede antidiabetiske aktivitet af rosiglitazon er ikke fuldt ud belyst hos mennesket, og det kan ikke udelukkes, at metabolitten bidrager til aktiviteten. Dette udgør dog ikke noget sikkerhedsproblem for patientpopulationen eller specielle populationer, eftersom nedsat leverfunktion er kontraindiceret, og de kliniske fase III studier omfattede et betragteligt antal ældre patienter og patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

*In vitro*-studier har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8 og i mindre omfang af CYP2C9.

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er der lille sandsynlighed for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymers. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 (IC<sub>50</sub> 18 µM) og lav inhibition af CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 50 µM) *in vitro* (se afsnit 4.5). En *in vivo*-interaktionsundersøgelse med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

### Elimination

Total plasmaclearance af rosiglitazon er omkring 3 l/time, og den endelige halveringstid er cirka 3-4 timer. Der er ikke set uventet akkumulering af rosiglitazon ved en dosering på en eller to gange daglig. Udskillelse sker primært i urinen med cirka 2/3, og gennem fæces med cirka 25 % af doseringen. Intet intakt aktivt stof udskilles i urin eller fæces. Den endelige halveringstid for radioaktivitet var omkring 130 timer, hvilket indikerede en meget langsom elimination af metabolitter. Akkumulering af metabolitter i plasma kan forventes efter gentagen dosering, specielt hvad angår den hyppigste metabolit (para-hydroxy-sulfat), hvor en 8-dobling kan forventes.

### *Specielle populationer*

**Køn:** I den farmakokinetiske analyse med poolen population sås ingen klar forskel i rosiglitazons farmakokinetik hos kvinder og mænd.

**Ældre:** I den farmakokinetiske analyse med poolen population havde alder ikke nogen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

**Børn og unge:** En farmakokinetisk befolkningsanalyse med 96 patienter i alderen 10-18 år i vægtklassen 35-178 kg, viste samme middelværdi for CL/F hos både børn og voksne. Hos patienterne mellem 10 og 18 år var den individuelle CL/F i samme størrelsesorden som hos voksne. CL/F forekom uafhængig af alder, men blev forøget med vægten hos patienterne mellem 10 og 18 år.

**Nedsat leverfunktion:** Hos cirrhotiske patienter med moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion var ubundet C<sub>max</sub> og AUC 2-3 gange højere end hos normale personer. Den interpersonelle variation var stor med en 7-dobling forskel i ubundet AUC mellem patienterne.

**Nyreinsufficiens:** Der ses ingen klinisk signifikante forskelle i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nyresvigt eller terminal nyresygdom i kronisk dialyse.

### *Metformin*

#### Absorption

Efter en oral dosis metformin når t<sub>max</sub> efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg metformin-tablet er cirka 50-60 % hos raske personer. Efter en oral dosis var den genfundne ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de sædvanlige metformindoser og doseringsskemaer nås steady state plasmakoncentrationer indenfor 24-48 timer, og de er sædvanligvis mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske undersøgelser overskred de maksimale metformin plasmakoncentrationer (C<sub>max</sub>) ikke 4 µg/ml, selv ved maksimale doser.

Fødeindtagelse mindsker graden og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg sås en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, en 25 % mindskelse i AUC og en forlængelse på 35 min før den maksimale plasmakoncentration opnåedes. Den kliniske relevans af denne mindskelse er ukendt.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ( $V_d$ ) var mellem 63 – 276 l.

#### Metabolisme

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

#### Elimination

Renal clearance af metformin er > 400 ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid cirka 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat forholdsmæssigt som kreatininclearance, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, førende til øgede plasmakoncentrationer af metformin.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført dyreforsøg med kombinationen af stofferne i AVANDAMET. De følgende data er baseret på baggrund af forsøg med rosiglitazon og metformin individuelt.

#### *Rosiglitazon*

Bivirkningerne, der blev observeret i dyreforsøg med mulig relevans for klinisk brug var følgende: En stigning i plasmavolumen ledsaget af et fald i parametre vedrørende røde blodlegemer samt en stigning i hjertevægten. Ligeledes observeredes en stigning i levervægten, plasma ALAT (kun hos hunde) og fedtvæv. Lignende effekter er blevet observeret med andre thiazolidinedioner.

I reproduktionstoxiciteitsforsøg var administration af rosiglitazon til rotter i anden halvdel af drægtighedsperioden forbundet med fosterdød og forsinket fosterudvikling. Desuden hæmmede rosiglitazon den østradiol og progesterone syntese i ovarierne og sænkede plasmaniveauet af disse hormoner, hvilket resulterede i effekter på østrus/menstruationscyklus og fertilitet (se afsnit 4.4).

I en dyremodel for familiær adenomatøs polyposis (FAP) gav behandling med rosiglitazon i doser på 200 gange den farmakologiske aktive dosis anledning til forøget tumormangfoldighed i colon. Relevansen af denne observation er ukendt. Rosiglitazon fremmede dog differentiering og ændring af mutagene ændringer i humane coloncancer-celler *in vitro*. Desuden fandtes rosiglitazon ikke genotoksisk i en række af *in vivo* og *in vitro* genotoksicitetsstudier, og der var ikke nogen evidens på colontumorer i livstidsstudier af rosiglitazon hos to gnaverarter.

#### *Metformin*

Ikke-kliniske data for metformin viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter:

Natriumstivelsesglycollat

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat.

#### Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Gul jernoxid (E172).

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/PVdC/aluminium). Pakninger med 28, 56, 112, 336 eller 360 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 2003  
Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 2 mg rosiglitazon (som rosiglitazonmealeat) og 500 mg metforminhydrochlorid (svarende til 390 mg fri metforminbase).

Hjælpestoffer:

Hver tablet indeholder lactose (ca. 11 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Svagt pink filmovertrukne tabletter mærker ”gsk” på den ene side og ”2/500” på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

AVANDAMET er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, særligt hos overvægtige patienter:

- som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved deres maksimale tolererede dosis af oral metformin alene.
- som oral trippel-kombinationsbehandling med et sulfonylurinstof hos patienter med insufficient glykæmisk kontrol trods oral kombinationsbehandling med maksimalt tolereret dosis af metformin og sulfonylurinstof (se afsnit 4.4).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den sædvanlige startdosis af AVANDAMET er 4 mg rosiglitazon/dag plus 2000 mg metforminhydrochlorid/dag.

Rosiglitazon kan øges til 8 mg/dag efter 8 uger, hvis bedre glykæmisk kontrol er påkrævet. Den maksimalt anbefalede daglige dosis af AVANDAMET er 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminhydrochlorid.

Den totale daglige dosis af AVANDAMET skal gives som to adskilte doser.

Dosistitrering med rosiglitazon (som tillægsbehandling til den optimale dosis metformin) kan overvejes, før patienten skifter til AVANDAMET.

Et direkte skift fra monoterapi med metformin til AVANDAMET kan overvejes, hvis det vurderes klinisk passende.

De gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin kan reduceres, hvis AVANDAMET tages med, eller umiddelbart efter, et måltid.

Oral tripel-kombinationsbehandling (rosiglitazon, metformin og sulfonylurinstof) (se afsnit 4.4)

- Patienter, der hidtil har fået metformin og sulfonylurinstof: Hvor det er hensigtsmæssigt kan AVANDAMET-behandlingen påbegyndes med en dosis af rosiglitazon på 4 mg pr. dag og en dosis metformin, som erstatter den dosis, som allerede indtages. En øgning af rosiglitazon til 8 mg/dag bør foretages med forsigtighed og i forbindelse med passende klinisk evaluering for at vurdere patientens risiko for at udvikle bivirkninger, der er relateret til væskeretention (se afsnit 4.4 og 4.8).
- Patienter, der hidtil har fået oral tripel-kombinationsbehandling: Hvor det er hensigtsmæssigt kan AVANDAMET erstatte de rosiglitazon- og metformindoser, som allerede indtages.

Hvor det er hensigtsmæssigt, kan AVANDAMET erstatte samtidig brug af rosiglitazon og metformin i eksisterende oral kombinationsbehandling eller oral tripel-kombinationsbehandling for at simplificere behandlingen.

#### Ældre:

Da metformin udskilles via nyrerne, og ældre har tendens til forringet nyrefunktion, bør ældre patienter, som behandles med AVANDAMET, have deres nyrefunktion monitoreret regelmæssigt.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion:

AVANDAMET må ikke anvendes til patienter med nyresvigt eller nedsat nyrefunktion, f.eks. serumkreatinin niveau > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder og/eller kreatininclearance < 70 ml/min (se afsnit 4.3 og 4.4).

#### Børn og unge:

AVANDAMET bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se afsnit 5.1 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

AVANDAMET er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for rosiglitazon, over for metforminhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- svigtende hjertefunktion eller anamnese med hjerteinsufficiens (New York Heart Association (NYHA) grad I til IV)
- akut koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se afsnit 4.4)
- akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoxi såsom:
  - hjerte- eller respirationsinsufficiens
  - nyligt myokardieinfarkt
  - shock
- nedsat leverfunktion
- akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se afsnit 4.4)
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk prækoma
- nyresvigt eller nedsat nyrefunktion f.eks. serumkreatinin niveau > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder og/eller kreatininclearance < 70 ml/min (se afsnit 4.3 og 4.4)
- akutte tilstande, der muligvis kan forværre nyrefunktionen, såsom:
  - dehydrering
  - svær infektion
  - shock
  - intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler (se afsnit 4.4)
- amning.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Lactacidose

Lactacidose er en meget sjælden, men alvorlig, metabolisk komplikation, der kan forekomme på grund af metforminophobning. Rapporterede tilfælde af lactacidose hos patienter behandlet med metformin

er primært forekommet hos diabetespatienter med betydeligt nedsat nyrefunktion. Forekomsten af lactacidose kan og bør reduceres ved også at bedømme andre relaterede risikofaktorer såsom dårligt reguleret diabetes, ketose, længerevarende faste, overdrevet alkoholindtag, leverinsufficiens samt enhver tilstand forbundet med hypoxi.

#### Diagnose:

Lactacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnø, mavesmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet, plasmalaktatniveau over 5 mmol/l og et øget aniongap og laktat/pyruvat forhold. Hvis der er mistanke om metabolisk acidose, bør behandlingen afbrydes, og patienten bør omgående indlægges (se afsnit 4.9).

#### Nyrefunktion

Da metformin udskilles via nyrerne bør serum-kreatininkoncentrationen bestemmes regelmæssigt:

- mindst en gang årligt hos patienter med normal nyrefunktion
- mindst to til fire gange årligt hos patienter med serum-kreatininkoncentrationer ved den øvre normalgrænse og hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion hos ældre patienter forekommer ofte og asymptomatisk. Der bør udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive forringet, for eksempel, når der indledes antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved opstart af behandling med NSAID.

#### Væskeretention og hjerteinsufficiens

Thiazolidinedioner kan forårsage væskeretention, som kan forværre eller fremskynde tegn og symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Rosiglitazon kan forårsage dosisafhængig væskeretention. Væskeretentionens mulige medvirken til vægtøgning bør vurderes individuelt, da hurtig og voldsom vægtøgning i meget sjældne tilfælde er rapporteret som tegn på væskeretention. Alle patienter, specielt patienter, som får Avandamet i kombination med insulin, patienter som får Avandamet i kombination med et sulfonylurinstof, patienter med risiko for hjerteinsufficiens og patienter med reducerede kardiale reserver, bør overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, der er relateret til væskeretention, herunder vægtøgning og hjerteinsufficiens. Behandling med AVANDAMET skal seponeres ved klinisk forringelse i den kardiale status.

Brugen af AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin kan være forbundet med øget risiko for væskeretention og hjerteinsufficiens (se afsnit 4.8). Beslutningen om at påbegynde behandlingen med AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof, bør omfatte overvejelser af alternative behandlinger. Øget overvågning af patienten anbefales, hvis AVANDAMET anvendes i kombination med specielt insulin, men også hvis det anvendes i kombination med sulfonylurinstoffer.

Yderligere blev der oftere rapporteret om hjerteinsufficiens hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens; ødem og hjerteinsufficiens blev også hyppigere rapporteret hos ældre patienter og hos patienter med mild eller moderat renal insufficiens. Forsigtighed tilrådes hos patienter over 75 år på grund af begrænset erfaring i denne patientgruppe. Eftersom både NSAID, insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig administration forhøje risikoen for ødem.

#### I kombination med insulin

En forhøjet hyppighed af hjerteinsufficiens er blevet observeret i kliniske forsøg, hvor rosiglitazon er anvendt i kombination med insulin. Både insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, og samtidig administration kan øge risikoen for ødem og iskæmisk hjertesygdom. Insulin bør kun lægges oven i behandling med rosiglitazon i særlige tilfælde, og patienten bør følges tæt.

#### Myokardieiskæmi

I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske forsøg er det blevet antydnet, at behandling med rosiglitazon kan sættes i forbindelse med øget risiko for myokardieiskæmi. Men alt i alt er foreliggende data om risikoen for myokardieiskæmi inkonklusive (se afsnit 4.8). Der er begrænsede oplysninger fra kliniske forsøg hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og/eller perifer karsygdom. For en sikkerheds skyld bør rosiglitazon derfor ikke anvendes til disse patienter, specielt ikke til patienter med symptomer på iskæmisk hjertesygdom.

### Akut koronarsyndrom (AKS)

Der har ikke været inkluderet patienter med AKS i kontrollerede kliniske forsøg med rosiglitazon. I betragtning af risikoen for udvikling af hjerteinsufficiens bør behandling med rosiglitazon ikke initieres hos patienter med akut hjertetilfælde, og det bør seponeres i den akutte fase (se afsnit 4.3).

### Monitorering af leverfunktionen

Der har været sjældne rapporter med hepatocellulær dysfunktion, set under erfaringerne efter markedsføringen (se afsnit 4.8). Der er begrænset erfaring med rosiglitazon hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2.5X den øvre grænse for normal). Derfor bør leverenzymmer kontrolleres forud for indledning af terapi med AVANDAMET hos alle patienter. Herefter kontrolleres leverenzymmerne, af og til, baseret på klinisk vurdering. Behandling med AVANDAMET bør ikke indledes hos patienter med forhøjet baselineniveau af leverenzymmer (ALAT > 2,5 gange den øvre grænse for normal) eller enhver anden evidens på leversygdom. Hvis ALAT-niveauet stiger til > 3 gange den øvre grænse for normal under AVANDAMET-behandlingen, bør leverenzymmerne kontrolleres igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauet forbliver > 3 gange den øvre grænse for normal, bør behandlingen afbrydes. Hvis en patient udvikler symptomer, som tyder på hepatisk dysfunktion, herunder uforklarlig kvalme, opkastninger, abdominal smerte, træthed, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymmerne kontrolleres. Beslutningen om at lade patienten fortsætte behandling med AVANDAMET bør tages på baggrund af en klinisk vurdering baseret på løbende laboratorieundersøgelser. Hvis gulsot observeres, bør behandlingen afbrydes.

### Øjenlidelser

Post-marketing-rapporter har beskrevet nye tilfælde samt forværring af diabetisk maculaødem med synsforstyrrelser hos patienter i behandling med thiazolider, herunder rosiglitazon. Størstedelen af disse patienter har endvidere rapporteret perifert ødem. Det er usikkert, om der er en direkte sammenhæng mellem behandling med rosiglitazon og maculaødem, men den behandlende læge bør være advaret om muligheden for maculaødem, hvis patienterne klager over synsforstyrrelser, og henvisning til øjnlæge bør overvejes.

### Vægtøgning

I kliniske undersøgelser med rosiglitazon har der været tegn på dosisrelateret vægtforøgelse, som var større ved kombinationsbehandling med insulin. Derfor bør vægten monitoreres tæt hos patienterne, idet vægtforøgelsen kan skyldes væskeretention, som kan sættes i forbindelse med hjerteinsufficiens.

### Anæmi

Behandling med rosiglitazon er forbundet med en dosisrelateret reduktion i hæmoglobinniveauet. Hos patienter med lavt baselineniveau for hæmoglobin før indledning af terapi, findes en forhøjet risiko for anæmi under behandling med AVANDAMET.

### Hypoglykæmi

Patienter, som får AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin, har risiko for dosisrelateret hypoglykæmi. Øget overvågning af patienten og en reduktion i dosis af enten sulfonylurinstof eller insulin kan være nødvendig.

### Operation

Da AVANDAMET indeholder metforminhydrochlorid bør behandlingen afbrydes 48 timer før elektive operationer i universel anæstesi, og bør sædvanligvis ikke genoptages tidligere end 48 timer efter.

### Indgivelse af jodholdigt kontrastmiddel

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøgelser kan føre til nyreinsufficiens. På grund af indholdet af metformin bør behandlingen med AVANDAMET afbrydes inden, eller på tidspunktet for undersøgelsen, og ikke genoptages før 48 timer efter. Nyrefunktionen skal kontrolleres inden behandlingen genoptages (se afsnit 4.5).

### Knoglelidelser

Langtidsforsøg viser en øget forekomst af frakturer hos især kvindelige patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (se afsnit 4.8). De fleste frakturer forekom i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinder blev den øgede forekomst observeret efter et års behandling og varede ved gennem resten af langtidsbehandlingen. Der bør rettes særlig opmærksomhed mod risikoen for frakturer hos især kvindelige patienter i behandling med rosiglitazon.

### Andre forsigtighedsregler

Præmenopausale kvinder har modtaget rosiglitazon i kliniske undersøgelser. Til trods for, at en hormonal ubalance er set i de prækliniske undersøgelser (se afsnit 5.3), er der ikke set signifikante bivirkninger i forbindelse med menstruelle forstyrrelser. Som en konsekvens af forbedret insulinsensitivitet kan ovulationen genetableres hos patienter, som er anovulatoriske på grund af insulinresistens. Patienter bør være opmærksomme på risikoen for graviditet (se afsnit 4.6).

AVANDAMET bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C8-inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller inducerende stoffer (f.eks. rifampicin), pga. effekten på rosiglitazons farmakokinetik (se afsnit 4.5). Endvidere bør der udvises forsigtighed ved samtidig brug af AVANDAMET og kationiske lægemidler, der elimineres via renal tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), pga. effekten på metformins farmakokinetik (se afsnit 4.5). Glykæmisk kontrol bør monitoreres tæt. Justering af AVANDAMET-dosis inden for den anbefalede dosering eller ændringer i diabetisk behandling bør overvejes (se afsnit 4.5).

Alle patienter bør fortsætte deres diæt med jævn fordeling af kulhydratindtagelsen i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte deres energibegrænsede diæt.

Sædvanlige laboratorietests til diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.

AVANDAMET-tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke gives til patienter med sjælden arvelig galactose intolerans, Lapps laktatmangel eller glucose-galactose malabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført egentlige interaktionsundersøgelser med AVANDAMET. Samtidig brug af de enkelte aktive indholdsstoffer hos patienter i kliniske undersøgelser, samt omfattende klinisk brug, har ikke vist uventede interaktioner. De efterfølgende oplysninger afspejler de tilgængelige data, som findes for de enkelte aktive stoffer (rosiglitazon og metformin).

Der er øget risiko for lactacidose ved akut alkoholforgiftning (særligt i tilfælde af faste, fejlnæring eller leverinsufficiens) på grund af indholdet af metformin i AVANDAMET (se afsnit 4.4) Undgå indtagelse af alkohol og lægemidler indeholdende alkohol.

Kationiske lægemidler, der elimineres via renal tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om almindelige almindelige renale tubulære transportsystemer. En klinisk undersøgelse af 7 normale, raske personer viste, at cimetidin, administreret som 400 mg to gange daglig, forøger den systemiske eksponering af metformin (AUC) med 50 % og  $C_{max}$  med 81 %. Derfor bør tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændringer i diabetesbehandling overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der udskilles via renal tubulær sekretion.

*In vitro*-undersøgelser har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8, med CYP2C9 som en mindre metaboliseringsvej.

Samtidig administration af rosiglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) resulterede i en tofoldig stigning i plasmakoncentrationen af rosiglitazon. Da der er risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt at reducere dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af rosiglitazon og rifampicin (en inducer af CYP2C8) resulterede i et fald på 66 % i rosiglitazon plasmakoncentrationer. Det kan ikke udelukkes at andre inducerende stoffer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikum) også påvirker effekten af rosiglitazon. Det kan være nødvendigt at øge dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Klinisk signifikante interaktioner med CYP2C9-substrater eller inhibitorer forventes ikke.

Samtidig administration af rosiglitazon og de orale antidiabetika, glibenclamid og acarbose, resulterede ikke i klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraterne nifedipine, ethinylestradiol eller norethisteron ved samtidig administration af rosiglitazon.

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler kan føre til nyreinsufficiens, som kan betyde ophobning af metformin og risiko for lactacidose. Metformin bør seponeres inden, eller på tidspunktet for undersøgelsen og ikke genoptages før 48 timer efter. Nyrefunktionen skal kontrolleres inden behandlingen genoptages.

#### Kombinationer, som kræver særlige forsigtighedsregler

Glukokortikoider (indgivet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har intern hyperglykæmisk aktivitet. Patienten bør informeres og hyppigere monitorering af blodsukkeret udføres, specielt i begyndelsen af behandlingen. Hvis påkrævet bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved dets ophør. ACE-hæmmere kan mindske blodsukkerniveauet. Hvis påkrævet, bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved dets ophør.

## **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke prækliniske eller kliniske data om eksponering for AVANDAMET under graviditet.

Rosiglitazon passerer den humane placenta og er detekterbar i fostervæv. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af rosiglitazon hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

AVANDAMET bør derfor ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandlingen med AVANDAMET afbrydes, hvis ikke de forventede fordele for moderen overstiger den potentielle risiko for fostret.

Både rosiglitazon og metformin er påvist i mælken hos forsøgsdyr. Det vides ikke, om amning vil kunne medføre, at barnet eksponeres for lægemidlet. AVANDAMET må derfor ikke anvendes af ammende kvinder (se afsnit 4.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

AVANDAMET påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne for hver af delkomponenterne i AVANDAMET er beskrevet nedenfor. En bivirkning vil kun være at finde under den faste dosiskombination, hvis den ikke er set under en af komponenterne i AVANDAMET eller hvis bivirkningen forekommer i en højere frekvens end for den, der er opstillet for den enkelte komponent.

Bivirkningerne fra hvert behandlingsregime er listet nedenfor efter organklasse og absolut frekvens. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline-karakteristika for patienterne. De frekvenskategorier, der blev tildelt bivirkningerne baseret på data fra kliniske undersøgelser, afspejler ikke nødvendigvis frekvensen af bivirkninger opstået under normal klinisk praksis. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) herunder isolerede rapporter.

### AVANDAMET

Data fra dobbeltblinde undersøgelser bekræfter, at bivirkningsprofilen for samtidig administration af rosiglitazon og metformin er identisk med den kombinerede bivirkningsprofil for de to lægemidler. Data for AVANDAMET er også konsistent med denne kombinerede bivirkningsprofil.

#### Data fra kliniske undersøgelser (insulin som supplement til behandling med AVANDAMET)

I en enkel undersøgelse (n = 322), hvor insulin blev tilføjet behandlingen med AVANDAMET, sås ingen nye bivirkninger ud over dem allerede set med kombinationsbehandling med enten AVANDAMET eller rosiglitazon. Risikoen for både væskeretention og hypoglykæmi er dog øget, når AVANDAMET anvendes i kombination med insulin.

### *Rosiglitazon*

#### Data fra kliniske undersøgelser

Bivirkninger fra hvert behandlingsregime er listet under organklasser og absolutte frekvenser. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline karakteristika for patienterne.

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er angivet i en oversigt over kliniske undersøgelser med mere end 5000 patienter i behandling med rosiglitazon. Under hver frekvensgruppering er bivirkningerne stillet op efter faldende alvorlighed.

**Tabel 1. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med rosiglitazon**

Bivirkning	Frekvens af bivirkning under behandlingsregime		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med metformin	Rosiglitazon med metformin og sulfonylurinstof
<b>Blod- og lymfesystem</b>			
Anæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Agranulocytose			Almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Hypercholesterolæmi <sup>1</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypertriglyceridæmi	Almindelig		
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vægtøgning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Øget appetit	Almindelig		
Hypoglykæmi		Almindelig	Meget almindelig
<b>Nervesystemet</b>			
Svimmelhed*		Almindelig	
Hovedpine*			Almindelig
<b>Hjerte</b>			
Hjerteinsufficiens <sup>2</sup>		Almindelig	Almindelig
Hjerteiskæmi <sup>3*</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Mave-tarmkanalen</b>			
Obstipation	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Frakturer <sup>4</sup>	Almindelig	Almindelig	
Myalgi*			Almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Ødem	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig

\*Frekvenskategorien for baggrundshyppigheden af disse bivirkninger, som er taget fra placebogrunder fra kliniske undersøgelser, er "Almindelig".

<sup>1</sup>Hypercholesterolæmi var rapporteret hos op til 5,3 % af de patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (oral monoterapi, dobbel- eller tripelterapi). Det forhøjede totale kolesterolniveau blev forbundet med en forøgelse i både LDLc og HDLc, men forholdet af total kolesterol: HDLc var uændret eller forbedret i langtidsundersøgelser. Overordnet var disse stigninger generelt milde til moderate og som regel kunne behandlingen fortsættes.

<sup>2</sup>Der er set en stigning i antallet af hjerteinsufficiens, når rosiglitazon gives i kombination med sulfonylurinstof (enten i kombinations- eller i tripel-kombinationsbehandling), og forekomsten er højere med 8 mg rosiglitazon sammenlignet med 4 mg rosiglitazon (som total daglig dosis). Forekomsten af hjerteinsufficiens i det dobbeltblinde hovedstudie var 1,4 % ved tripel-kombinationsbehandling, sammenlignet med 0,4 % for kombinationsbehandling med metformin og sulfonylurinstof. Forekomsten af hjerteinsufficiens var 2,4 % ved kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon givet for at understøtte insulinbehandling), sammenlignet med 1,1 % ved behandling med insulin alene.

En placebokontrolleret, etårig undersøgelse af patienter, der lider af hjerteinsufficiens NYHA-klasse I-II, har vist en forværring eller mulig forværring af hjerteinsufficiens hos 6,4 % af patienterne i behandling med rosiglitazon, sammenlignet med 3,5 % for placebo.

<sup>3</sup>I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske undersøgelser var forekomsten af hændelser, der var associeret med hjerteiskæmi, højere for behandlingsregimer med rosiglitazon end for komparatorerne, der bestod af både aktive stoffer og placebo. Forekomsten var hhv. 2,00 % for rosiglitazon over for 1,53 % for komparatorerne [hazard ratio (HR) 1,30 (95 % konfidensinterval (CI) 1,004 – 1,69)]. Risikoen var øget i de tilfælde, hvor rosiglitazon blev lagt oven i insulinbehandling, og hos patienter i nitratbehandling for iskæmisk hjertesygdom. I en analyse opdateret med yderligere 10 undersøgelser, der opfyldte inklusionskriterierne, men som ikke var tilgængelige, da den oprindelige analyse blev foretaget, er der ikke statistisk forskel på forekomsten af hændelser, der typisk sættes i forbindelse med hjerteiskæmi, i behandlingsregimer med rosiglitazon, 2,21 %, og med kombinerede aktive og placebo-komparatorer, 2,08 [HR 1,098 (95 % CI 0,809 - 1,354)]. I en prospektiv undersøgelse af forekomsten af hjerte-kar-sygdomme (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år) var de primære endepunkter, død eller indlæggelse pga. hjerte-kar-sygdomme, lige hyppige hos de patienter, der fik rosiglitazon, og de patienter, der fik aktive komparatorer [HR 0,99 (95 % CI 0,85 - 1,16)]. I to andre prospektive, randomiserede, kontrollerede kliniske langtidsundersøgelser (med 9.620 patienter, hver undersøgelse med en varighed på > 3 år), med sammenligning af rosiglitazon og andre godkendte perorale antidiabetika eller placebo, er den potentielle risiko for myokardieiskæmi hverken blevet be- eller afkræftet. Alt i alt kan der ikke drages nogen konklusion ud fra foreliggende oplysninger om risikoen for myokardieiskæmi.

Langtidsundersøgelser viser en øget forekomst af fraktur hos især kvindelige patienter, der tager rosiglitazon. I et monoterapistudie var forekomsten hos kvinder på rosiglitazon 9,3 % (2,7 patienter pr. 100 patientår) versus 5,1 % (1,5 patient pr. 100 patientår) kvinder på metformin eller 3,5 % (1,3 patient pr. 100 patientår) på glibenclamid. I en anden langtidsundersøgelse sås der øget forekomst af fraktur hos patienter i den kombinerede rosiglitazongruppe i sammenligning med den aktive kontrolgruppe [8,3 % versus 5,3 %, risikoratio 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Risikoen for fraktur så ud til at være større hos kvinder i forhold til kontrolgruppen [11,5 % versus 6,3 %, risikoratio 1,82 (95 % CI 1,26 - 1,97)] end hos mænd i forhold til kontrolgruppen [5,3 % versus 4,3 % (95 % CI 0,85 - 1,77)]. Yderligere data er nødvendige for at fastslå, om der er øget risiko for fraktur hos mænd efter en længere opfølgingsperiode. Hovedparten af frakturerne var i overekstremiteterne og de distale underekstremiteter (se afsnit 4.4).

I dobbeltblinde kliniske undersøgelser med rosiglitazon var forekomsten af stigninger i ALAT på mere end tre gange den øvre normale grænse af samme størrelse som for placebo (0,2 %) og mindre end ved behandling med de lægemidler, som rosiglitazon blev sammenlignet med (0,5 % metformin/sulfonylurinstof). Forekomsten af alle bivirkningerne relateret til lever- og galdevejene var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og svarende til placebo.

### **Post-marketingdata**

I forlængelse af bivirkningsdata, der blev fundet i kliniske undersøgelser, er de data, der blev fundet efter markedsføring af rosiglitazon listet i tabellen nedenfor.

**Tabel 2. Frekvens af bivirkninger identificeret fra postmarketingdata med rosiglitazon**

<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hurtig og voldsom vægtøgning	Meget sjælden
<b>Immunsystemet (se Hud og subkutane væv)</b>	
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
<b>Øjne</b>	
Maculaødem	Sjælden
<b>Hjerte</b>	
Kongestiv hjerteinsufficiens /lungeødem	Sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	
Nedsat leverfunktion, primært kommet til udtryk ved forhøjede leverenzymers <sup>5</sup>	Sjælden
<b>Hud og subkutane væv (se Immunsystemet)</b>	
Angiødem	Meget sjælden
Hudreaktioner (for eksempel nældefeber, kløe, udslæt)	Meget sjælden

<sup>5</sup>Der er rapporteret sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymers og hepatocellulær dysfunktion. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om fatale udfald.

### *Metformin*

#### Data fra kliniske undersøgelser og post-marketingdata

I Tabel 3 er bivirkninger listet under organklasser og absolutte frekvenser. Frekvenskategorierne er baseret på information fra produktresuméet for metformin godkendt i EU.

**Tabel 3. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med metformin og fra postmarketingdata med metformin**

<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Gastrointestinale symptomer <sup>6</sup>	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Lactacidose	Meget sjælden
Vitamin B12 mangel <sup>7</sup>	Meget sjælden
<b>Nervesystemet</b>	
Metalsmag	Almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>	
Nedsat leverfunktion	Meget sjælden
Hepatitis	Meget sjælden
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Nældefeber	Meget sjælden
Erytem	Meget sjælden
Hudkløe	Meget sjælden

<sup>6</sup>Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diaré, mavesmerter og appetitløshed er meget almindelige. De forekommer hyppigst i starten af behandlingen og forsvinder oftest spontant.

<sup>7</sup>Langtidsbehandling med metformin har været sat i sammenhæng med fald i vitamin B12 absorption, hvilket muligvis meget sjældent resulterer i klinisk signifikant vitamin B12 mangel (f.eks. Megaloblastisk anæmi).

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med AVANDAMET.

Begrænsede data er tilgængelige vedrørende overdosering af rosiglitazon hos mennesker. I kliniske undersøgelser blandt frivillige blev rosiglitazon givet som enkelt-doser af op til 20 mg og var vel tålt.

En stor overdosis metformin (eller samtidig eksisterende risikofaktorer for udvikling af lactacidose) kan føre til lactacidose, som er en kritisk tilstand, og skal behandles på hospitalet.

I tilfælde af overdosis anbefales det, at der gives støttende behandling afhængig af patientens kliniske status. Den mest effektive behandlingsform er, at fjerne laktat og metformin ved hæmodialyse. Rosiglitazon er i høj grad proteinbundet og fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationspræparater, ATC-kode: A10BD03

AVANDAMET kombinerer to antidiabetiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: rosiglitazonmaleat, hørende til thiazolidinedionerne og metforminhydrochlorid, hørende til biguaniderne. Thiazolidinedionerne

virker primært ved at reducere insulinresistens og biguaniderne virker primært ved at mindske den endogene hepatiske glucoseproduktion.

### *Rosiglitazon*

Rosiglitazon er en selektiv agonist ved de specifikke kernereceptorer PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator-aktiveret receptor gamma) og tilhører antidiabetikumgruppen thiazolidinedioner. Stoffet reducerer glykæmi ved at nedsætte insulinresistensen i fedtvæv, skeletmuskulatur og lever.

Rosiglitazons antihyperglykæmiske aktivitet er påvist i et antal dyremodeller af type 2-diabetes. I tillæg bevarede rosiglitazon  $\beta$ -cellefunktionen, demonstreret ved en stigning i antallet af langerhanske øer og insulinindholdet og forhindrede udviklingen af udtalt hyperglykæmi i dyremodeller af type 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerede ikke udskillelsen af insulin fra pankreas eller induktion af hypoglykæmi hos rotter og mus. Hovedmetabolitten (pare-hydroxy-sulfat) med høj affinitet til det opløselige humane PPAR $\gamma$  udviste relativ høj potens i et glucosetolerance-assay hos overvægtige mus. Den kliniske relevans af denne observation er endnu ikke fuldt klarlagt.

I kliniske undersøgelser er rosiglitazons glucosesænkende effekt indtrådt langsomt med påviselig maksimal reduktion i fastende plasmagucose (FPG) efter cirka 8 ugers behandling. Den forbedrede glykæmiske kontrol er forbundet med en reduktion i både det fastende og det post-prandiale glucose.

Rosiglitazon var forbundet med en vægtøgning. I mekanistiske undersøgelser viste, at vægtøgningen overvejende skyldes en øgning i det subkutane fedtlag med mindsket visceralt og intrahepatisk fedtlag.

I overensstemmelse med virkningsmekanisme reducerer rosiglitazon i kombination med metformin insulinresistens og forbedret pankreatisk  $\beta$ -celle. Forbedret glykæmisk kontrol var også forbundet med et signifikant fald i frie fede syrer. Som en konsekvens af forskellige, men komplementære, virkningsmekanismer, resulterede oral kombinationsbehandling med rosiglitazon og metformin i additiv effekt på den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes.

I undersøgelser med en maksimal varighed på 3 år medførte rosiglitazon, indgivet en eller to gange daglig i oral kombinationsbehandling med metformin, en vedvarende forbedring af den glykæmiske kontrol (FPG og HbA1c). En mere udtalt glucosesænkende effekt er set hos overvægtige patienter. En morbiditets/mortalitet undersøgelse er ikke afsluttet med rosiglitazon, og langtidsfordelene forbundet med forbedret glykæmisk kontrol er derfor ikke blevet påvist.

Et aktivt kontrolleret klinisk forsøg (rosiglitazon op til 8 mg daglig eller metformin op til 2000 mg daglig) blev udført med 197 børn i alderen 10-17 år med type 2-diabetes i 24 uger. Kun metformingruppen opnåede statistisk signifikant forbedring i forhold til baseline. Rosiglitazon viste ikke non-inferioritet over for metformin. Efterfølgende handling med rosiglitazon viste ingen yderligere sikkerhedsproblemer blandt børn i forhold til voksne med type 2-diabetes mellitus. Der er ingen langvarige effekt- og sikkerhedsdata tilgængelig hos børn.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var et multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 4-6 år (median varighed på 4 år), hvor rosiglitazon i doser på 4-8 mg/dag blev sammenlignet med metformin (500-2.000 mg/dag) og glibenclamid (2,5-15 mg/dag) hos 4.351 stofnaive patienter, der for nyligt var diagnosticeret ( $\leq 3$  år) med type 2-diabetes. Rosiglitazon reducerede signifikant risikoen for monoterapisvigt (FPG  $> 10,0$  mmol/l) med 63 % i forhold til glibenclamid (HR 0,37; CI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68; CI 0,55-0,85) i studieforløbet (op til 72 måneders behandling). Dette betyder, at akkumulerede tilfælde af behandlingssvigt hos rosiglitazon-, metformin- og glibenclamidbehandlede patienter er henholdsvis 10,3 %, 14,8 % og 23,3 %. Henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % af patienterne i rosiglitazon-, glibenclamid- og metformingruppen trak sig ud af studiet af grunde, som ikke skyldtes monoterapisvigt. Betydningen af disse resultater for sygdomsprogressionen eller for mikrovaskulære eller makrovaskulære hændelser er endnu ikke blevet fastlagt (se afsnit 4.8). I dette studie var de observerede bivirkninger i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for hver af behandlingerne, inklusive vedvarende vægtøgning ved rosiglitazon. Desuden observeredes en øget forekomst af knoglefrakturer hos kvinder i behandling med rosiglitazon (se afsnit 4.4 og 4.8).

RECORD var en stor (4.447 patienter), open-labelled, prospektiv, kontrolleret undersøgelse (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år), hvor patienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt regulerede på metformin eller sulfonylurinstof (SU), blev randomiserede til at få lagt rosiglitazon eller metformin eller SU oveni. Patienterne havde i gennemsnit haft diabetes i ca. 7 år. Det vigtigste primære endepunkt var kardiovaskulær indlæggelse (herunder hjerteinsufficiens) og kardiovaskulær død. Gennemsnitsdoser ved slutningen af den randomiserede behandling ses herunder:

Randomiseret behandling†	Gennemsnitsdosis (SD) ved afslutning af randomiseret behandling
Rosiglitazon (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
SU glimepirid* (får i forvejen metformin)	3,6 (1,8) mg
Metformin (får i forvejen SU)	1995,5 (682,6) mg

\* Identiske virksomme doser (dvs. ca. halv maksimumdosis) af andre SU (glibenclamid og glicazid).

† Patienter, der blev allokeret til behandling i kombination med den allerede givne behandling og med målbare data.

Der sås ingen forskel i antallet af vigtigste primære endepunkt-hændelser efter behandling med rosiglitazon (321/2220) over for den aktive kontrolgruppe (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), der lever op til det forud definerede non-inferioritetskriterium på 1,20 (non-inferioritet  $p = 0,02$ ). HR og CI vedrørende sekundære endepunkter var: Død uanset årsag (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, apopleksi) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), død kardiovaskulær død (HR 0,84, CI 0,59-1,18), akut myokardieinfarkt (HR 1,14, CI 0,80-1,63) og apopleksi (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder i den gruppe, hvor rosiglitazon blev givet i tostoffbehandling, var denne kombinationsbehandling non-inferiør i forhold til kombinationen af SU og metformin til reducere HbA1c. I den endelige analyse efter 5 år sås en justeret gennemsnitsreduktion fra baseline i HbA1c på 0,14 % hos patienter på rosiglitazon lagt oven i metformin over for en stigning på 0,17 % hos de patienter, der fik SU lagt oven i metformin i den randomiserede tostoffbehandling ( $p < 0,0001$  mht. forskel i behandling). Hos de patienter, der fik rosiglitazon lagt oven i SU, sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c på 0,24 % over for en reduktion i HbA1c på 0,10 % hos de patienter, der fik metformin lagt oven i SU ( $p = 0,0083$  mht. forskel i behandling). Der sås en signifikant stigning i hjerteinsufficiens (fatal og ikkefatal) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) og frakturer (risikoratio 1,57, CI 1,26-1,97) i forbindelse med de behandlinger, der indeholdt rosiglitazon sammenlignet med den aktive kontrolgruppe (se afsnit 4.4 og 4.8). I alt 564 patienter trak sig ud af den kardiovaskulære opfølgning, dvs. 12,3 % af patienterne på rosiglitazon og 13 % af patienterne i kontrolgruppen; det betyder, at 7,2 % patientår er blevet mistet mht. kardiovaskulær opfølgning og 2,0 % patientår mht. opfølgning af død uanset årsag.

#### *Metformin*

Metformin er et biguanid med antidiabetisk virkninger, som sænker både basal og postprandial plasmagluucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved at reducere den hepatiske glucoseproduktion ved hæmning af gluconeogenese og glycogenolyse,
- i muskler, ved forøgelse af insulinfølsomheden, forbedring af perifer glucoseoptagelse og -udnyttelse,
- ved at forsinke den intestinale glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glycogensyntese ved at påvirke glycogensyntesen. Metformin øger transportkapaciteten af specifikke membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af stoffets virkning på blodsukkeret, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske undersøgelser: metformin reducerer total-kolesterol, LDLc og triglyceridniveauer.

Den prospektive randomiserede undersøgelse (UKPDS) har påvist langtidsfordele af intensiv blodsukkerkontrol ved type 2-diabetes. Analyser af resultaterne for overvægtige patienter, behandlet med metformin, da diæt havde vist sig utilstrækkelig:

- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for enhver diabetes-relateret komplikation i metformingruppen (28,9 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (43,3 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,0023$ , og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (40,1 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,0034$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetes-relateret mortalitet: metformin (7,5 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (12,7 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,017$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for overordnet mortalitet: metformin (13,5 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (20,6 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,011$ , og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (18,9 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,021$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin (11 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (18 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,01$ .

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### AVANDAMET

#### Absorption

Der er ikke set statistisk signifikant forskel på absorptions karakteristika for rosiglitazon og metformin fra AVANDAMET tabletten og data for henholdsvis rosiglitazonmaleat og metforminhydrochlorid.

Fødeindtagelse påvirkede ikke AUC for rosiglitazon eller metformin, når AVANDAMET blev givet til raske frivillige. Fødeindtagelse medførte en lavere  $C_{max}$  (22 % for rosiglitazon og 15 % for metformin) samt forsinket  $t_{max}$  (med cirka 1,5 time for rosiglitazon og 0,5 time for metformin). Denne føde-påvirkning er ikke vurderet som værende klinisk signifikant.

De følgende oplysninger vedrører de farmakokinetiske forhold af de individuelle aktive stoffer i AVANDAMET.

#### *Rosiglitazon*

##### Absorption

Rosiglitazons absolutte biotilgængelighed efter både en 4 mg og 8 mg oral dosis er cirka 99 %. Rosiglitazons maksimale plasmakoncentration ses cirka 1 time efter administration. Plasmakoncentrationerne er stort set dosisproportionale inden for det terapeutiske interval.

Administration af rosiglitazon sammen med føde resulterede ikke i nogen ændring i den generelle optagelse (AUC), selvom der sås et svagt fald i  $C_{max}$  (cirka 20-28 %) og en forsinkelse i  $t_{max}$  (cirka 1,75 time) sammenlignet med administration i fastende tilstand. Disse små variationer er ikke klinisk signifikante, og det er derfor ikke nødvendigt at indgive rosiglitazon på et bestemt tidspunkt i relation til måltider. Absorption af rosiglitazon påvirkes ikke ved stigninger i gastrisk pH.

##### Distribution

Rosiglitazons distributionsvolumen er cirka 14 l hos raske frivillige. Rosiglitazons plasma-proteinbinding er høj (cirka 99,8 %) og påvirkes ikke af koncentration eller alder. Proteinbindingen af den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) er meget høj (> 99,99 %).

##### Metabolisme

Rosiglitazons metabolisme er omfattende, og intet af det oprindelig stof udskilles uændret. Metabolismen sker primært gennem N-demetylation og hydroxylation, efterfulgt af konjugation med sulfat og glukuronsyre. Bidraget fra den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) til den samlede antidiabetiske aktivitet af rosiglitazon er ikke fuldt ud belyst hos mennesket, og det kan ikke udelukkes, at metabolitten bidrager til aktiviteten. Dette udgør dog ikke noget sikkerhedsproblem for patientpopulationen eller specielle populationer, eftersom nedsat leverfunktion er kontraindiceret, og de kliniske fase III studier omfattede et betragteligt antal ældre patienter og patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

*In vitro*-studier har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8 og i mindre omfang af CYP2C9.

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er der lille sandsynlighed for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymet. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 ( $IC_{50}$  18  $\mu$ M) og lav inhibition af CYP2C9 ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) *in vitro* (se afsnit 4.5). En *in vivo*-interaktionsundersøgelse med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

### Elimination

Total plasmaclearance af rosiglitazon er omkring 3 l/time, og den endelige halveringstid er cirka 3-4 timer. Der er ikke set uventet akkumulering af rosiglitazon ved en dosering på en eller to gange daglig. Udskillelse sker primært i urinen med cirka 2/3, og gennem fæces med cirka 25 % af doseringen. Intet intakt aktivt stof udskilles i urin eller fæces. Den endelige halveringstid for radioaktivitet var omkring 130 timer, hvilket indikerede en meget langsom elimination af metabolitter. Akkumulering af metabolitter i plasma kan forventes efter gentagen dosering, specielt hvad angår den hyppigste metabolit (para-hydroxy-sulfat), hvor en 8-dobling kan forventes.

### *Specielle populationer*

**Køn:** I den farmakokinetiske analyse med poolen population sås ingen klar forskel i rosiglitazons farmakokinetik hos kvinder og mænd.

**Ældre:** I den farmakokinetiske analyse med poolen population havde alder ikke nogen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

**Børn og unge:** En farmakokinetisk befolkningsanalyse med 96 patienter i alderen 10-18 år i vægteklassen 35-178 kg, viste samme middelværdi for CL/F hos både børn og voksne. Hos patienterne mellem 10 og 18 år var den individuelle CL/F i samme størrelsesorden som hos voksne. CL/F forekom uafhængig af alder, men blev forøget med vægten hos patienterne mellem 10 og 18 år.

**Nedsat leverfunktion:** Hos cirrhotiske patienter med moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion var ubundet  $C_{max}$  og AUC 2-3 gange højere end hos normale personer. Den interpersonelle variation var stor med en 7-dobling forskel i ubundet AUC mellem patienterne.

**Nyreinsufficiens:** Der ses ingen klinisk signifikante forskelle i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nyresvigt eller terminal nyresygdom i kronisk dialyse.

### *Metformin*

#### Absorption

Efter en oral dosis metformin når  $t_{max}$  efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg metformin-tablet er cirka 50-60 % hos raske personer. Efter en oral dosis var den genfundne ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de sædvanlige metformindoser og doseringsskemaer nås steady state plasmakoncentrationer indenfor 24-48 timer, og de er sædvanligvis mindre end 1  $\mu$ g/ml. I kontrollerede kliniske undersøgelser overskred de maksimale metformin plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) ikke 4  $\mu$ g/ml, selv ved maksimale doser.

Fødeindtagelse mindsker graden og forsinket i mindre grad absorptionen af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg så man en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, en 25 % mindskelse i AUC og en forlængelse på 35 min før den maksimale plasmakoncentration opnåedes. Den kliniske relevans af denne mindskelse er ukendt.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ( $V_d$ ) var mellem 63 – 276 l.

#### Metabolisme

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

#### Elimination

Renal clearance af metformin er  $> 400$  ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid cirka 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat forholdsmæssigt som kreatininclearance, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, førende til øgede plasmakoncentrationer af metformin.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført dyreforsøg med kombinationen af stoffer i AVANDAMET. De følgende data er baseret på baggrund af forsøg med rosiglitazon og metformin individuelt.

#### *Rosiglitazon*

Bivirkningerne, der blev observeret i dyreforsøg med mulig relevans for klinisk brug var følgende: En stigning i plasmavolumen ledsaget af et fald i parametre vedrørende røde blodlegemer samt en stigning i hjertevægten. Ligeledes observeredes en stigning i levervægten, plasma ALAT (kun hos hunde) og fedtvæv. Lignende effekter er blevet observeret med andre thiazolidinedioner.

I reproduktionstoxiciteitsforsøg var administration af rosiglitazon til rotter i anden halvdel af drægtighedsperioden forbundet med fosterdød og forsinket fosterudvikling. Desuden hæmmede rosiglitazon den østradiol og progesterone syntese i ovarierne og sænkede plasmaniveauet af disse hormoner, hvilket resulterede i effekter på østrus/menstruationscyklus og fertilitet (se afsnit 4.4).

I en dyremodel for familiær adenomatøs polyposis (FAP) gav behandling med rosiglitazon i doser på 200 gange den farmakologiske aktive dosis anledning til forøget tumormangfoldighed i colon. Relevansen af denne observation er ukendt. Rosiglitazon fremmede dog differentiering og ændring af mutagene ændringer i humane coloncancer-celler *in vitro*. Desuden fandtes rosiglitazon ikke genotoksisk i en række af *in vivo* og *in vitro* genotoksicitetsstudier, og der var ikke nogen evidens på colontumorer i livstidsstudier af rosiglitazon hos to gnaverarter.

#### *Metformin*

Ikke-kliniske data for metformin viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne:

Natriumstivelsesglycollat

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat.

#### Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Rød jernoxid (E172).

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/PVdC/aluminium). Pakninger med 28, 56, 112, 336 eller 360 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 2003  
Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2 mg rosiglitazon (som rosiglitazonmaleat) og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg fri metforminbase).

Hjælpestoffer:

Hver tablet indeholder lactose (ca. 11 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Gule filmovertrukne tabletter mærket ”gsk” på den ene side og ”2/1000” på den anden.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

AVANDAMET er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, særligt hos overvægtige patienter:

- som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved deres maksimale tolererede dosis af oral metformin alene.
- som oral triple-kombinationsbehandling med et sulfonylurinstof hos patienter med insufficient glykæmisk kontrol trods oral kombinationsbehandling med maksimalt tolereret dosis af metformin og sulfonylurinstof (se afsnit 4.4).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Til de forskellige doseringsregimer er Avandamet tilgængelig i passende styrker.

Den sædvanlige startdosis af AVANDAMET er 4 mg rosiglitazon/dag plus 2000 mg metforminhydrochlorid/dag.

Rosiglitazon kan øges til 8 mg/dag efter 8 uger, hvis bedre glykæmisk kontrol er påkrævet. Den maksimalt anbefalede daglige dosis af AVANDAMET er 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminhydrochlorid.

Den totale daglige dosis af AVANDAMET skal gives som to adskilte doser.

Dosistitrering med rosiglitazon (som tillægsbehandling til den optimale dosis metformin) kan overvejes, før patienten skifter til AVANDAMET.

Et direkte skift fra monoterapi med metformin til AVANDAMET kan overvejes, hvis det vurderes klinisk passende.

De gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin kan reduceres, hvis AVANDAMET tages med, eller umiddelbart efter, et måltid.

Oral tripel-kombinationsbehandling (rosiglitazon, metformin og sulfonylurinstof) (se afsnit 4.4)

- Patienter, der hidtil har fået metformin og sulfonylurinstof: Hvor det er hensigtsmæssigt kan AVANDAMET-behandlingen påbegyndes med en dosis af rosiglitazon på 4 mg pr. dag og en dosis metformin, som erstatter den dosis, der allerede indtages. En øgning af rosiglitazon til 8 mg/dag bør foretages med forsigtighed og i forbindelse med passende klinisk evaluering for at vurdere patientens risiko for at udvikle bivirkninger, der er relateret til væskeretention (se afsnit 4.4 og 4.8).
- Patienter, der hidtil har fået oral tripel-kombinationsbehandling: Hvor det er hensigtsmæssigt kan AVANDAMET erstatte de rosiglitazon- og metformindoser, som allerede indtages.

Hvor det er hensigtsmæssigt, kan AVANDAMET erstatte samtidig brug af rosiglitazon og metformin i eksisterende oral kombinationsbehandling eller oral tripel-kombinationsbehandling for at simplificere behandlingen.

#### Ældre:

Da metformin udskilles via nyrerne, og ældre har tendens til forringet nyrefunktion, bør ældre patienter, som behandles med AVANDAMET, have deres nyrefunktion monitoreret regelmæssigt.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion:

AVANDAMET må ikke anvendes til patienter med nyresvigt eller nedsat nyrefunktion, f.eks. serumkreatininniveau > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder og/eller kreatininclearance < 70 ml/min (se afsnit 4.3 og 4.4).

#### Børn og unge:

AVANDAMET bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se afsnit 5.1 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

AVANDAMET er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for rosiglitazon, over for metforminhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- svigtende hjertefunktion eller anamnese med hjerteinsufficiens (New York Heart Association (NYHA) grad I til IV)
- akut koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se afsnit 4.4)
- akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoksi såsom:
  - hjerte- eller respirationsinsufficiens
  - nyligt myokardieinfarkt
  - shock
- nedsat leverfunktion
- akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se afsnit 4.4)
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk prækoma
- nyresvigt eller nedsat nyrefunktion f.eks. serumkreatinin niveau > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder og/eller kreatininclearance < 70 ml/min (se afsnit 4.3 og 4.4)
- akutte tilstande, der muligvis kan forværre nyrefunktionen, såsom:
  - dehydrering
  - svær infektion
  - shock
  - intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler (se afsnit 4.4)
- amning.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Lactacidose

Lactacidose er en meget sjælden, men alvorlig, metabolisk komplikation, der kan forekomme på grund af metforminophobning. Rapporterede tilfælde af lactacidose hos patienter behandlet med metformin

er primært forekommet hos diabetespatienter med betydeligt nedsat nyrefunktion. Forekomsten af lactacidose kan og bør reduceres ved også at bedømme andre relaterede risikofaktorer såsom dårligt reguleret diabetes, ketose, længerevarende faste, overdrevet alkoholindtag, leverinsufficiens samt enhver tilstand forbundet med hypoxi.

#### Diagnose:

Lactacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnø, mavesmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet, plasmalaktatniveau over 5 mmol/l og et øget aniongap og laktat/pyruvat forhold. Hvis der er mistanke om metabolisk acidose, bør behandlingen afbrydes, og patienten bør omgående indlægges (se afsnit 4.9).

#### Nyrefunktion

Da metformin udskilles via nyrerne bør serum-kreatininkoncentrationen bestemmes regelmæssigt:

- mindst en gang årligt hos patienter med normal nyrefunktion
- mindst to til fire gange årligt hos patienter med serum-kreatininkoncentrationer ved den øvre normalgrænse og hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion hos ældre patienter forekommer ofte og asymptomatisk. Der bør udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive forringet, for eksempel, når der indledes antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved opstart af behandling med NSAID.

#### Væskeretention og hjerteinsufficiens

Thiazolidinedioner kan forårsage væskeretention, som kan forværre eller fremskynde tegn og symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Rosiglitazon kan forårsage dosisafhængig væskeretention. Væskeretentionens mulige medvirken til vægtøgning bør vurderes individuelt, da hurtig og voldsom vægtøgning i meget sjældne tilfælde er rapporteret som tegn på væskeretention. Alle patienter, specielt patienter, som får Avandamet i kombination med insulin, patienter som får Avandamet i kombination med et sulfonylurinstof, patienter med risiko for hjerteinsufficiens og patienter med reducerede kardiale reserver, bør overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, der er relateret til væskeretention, herunder vægtøgning og hjerteinsufficiens. Behandling med AVANDAMET skal seponeres ved klinisk forringelse i den kardiale status.

Brugen af AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin kan være forbundet med øget risiko for væskeretention og hjerteinsufficiens (se afsnit 4.8). Beslutningen om at påbegynde behandlingen med AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof, bør omfatte overvejelser af alternative behandlinger. Øget overvågning af patienten anbefales, hvis AVANDAMET anvendes i kombination med specielt insulin, men også hvis det anvendes i kombination med sulfonylurinstoffer.

Yderligere blev der oftere rapporteret om hjerteinsufficiens hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens; ødem og hjerteinsufficiens blev også hyppigere rapporteret hos ældre patienter og hos patienter med mild eller moderat renal insufficiens. Forsigtighed tilrådes hos patienter over 75 år på grund af begrænset erfaring i denne patientgruppe. Eftersom både NSAID, insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig administration forhøje risikoen for ødem.

#### I kombination med insulin

En forhøjet hyppighed af hjerteinsufficiens er blevet observeret i kliniske forsøg, hvor rosiglitazon er anvendt i kombination med insulin. Både insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, og samtidig administration kan øge risikoen for ødem og iskæmisk hjertesygdom. Insulin bør kun lægges oven i behandling med rosiglitazon i særlige tilfælde, og patienten bør følges tæt.

### Myokardieiskæmi

I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske forsøg er det blevet antydnet, at behandling med rosiglitazon kan sættes i forbindelse med øget risiko for myokardieiskæmi. Men alt i alt er foreliggende data om risikoen for myokardieiskæmi inkonklusive (se afsnit 4.8). Der er begrænsede oplysninger fra kliniske forsøg hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og/eller perifer karsygdom. For en sikkerheds skyld bør rosiglitazon derfor ikke anvendes til disse patienter, specielt ikke til patienter med symptomer på iskæmisk hjertesygdom.

### Akut koronarsyndrom (AKS)

Der har ikke været inkluderet patienter med AKS i kontrollerede kliniske forsøg med rosiglitazon. I betragtning af risikoen for udvikling af hjerteinsufficiens bør behandling med rosiglitazon ikke initieres hos patienter med akut hjertetilfælde, og det bør seponeres i den akutte fase (se afsnit 4.3).

### Monitorering af leverfunktionen

Der har været sjældne rapporter med hepatocellulær dysfunktion, set under erfaringerne efter markedsføringen (se afsnit 4.8). Der er begrænset erfaring med rosiglitazon hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2.5X den øvre grænse for normal). Derfor bør leverenzymmer kontrolleres forud for indledning af terapi med AVANDAMET hos alle patienter. Herefter kontrolleres leverenzymmerne, af og til, baseret på klinisk vurdering. Behandling med AVANDAMET bør ikke indledes hos patienter med forhøjet baselineniveau af leverenzymmer (ALAT > 2,5 gange den øvre grænse for normal) eller enhver anden evidens på leversygdom. Hvis ALAT-niveauet stiger til > 3 gange den øvre grænse for normal under AVANDAMET-behandlingen, bør leverenzymmerne kontrolleres igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauet forbliver > 3 gange den øvre grænse for normal, bør behandlingen afbrydes. Hvis en patient udvikler symptomer, som tyder på hepatisk dysfunktion, herunder uforklarlig kvalme, opkastninger, abdominal smerte, træthed, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymmerne kontrolleres. Beslutningen om at lade patienten fortsætte behandling med AVANDAMET bør tages på baggrund af en klinisk vurdering baseret på løbende laboratorieundersøgelser. Hvis gulsot observeres, bør behandlingen afbrydes.

### Øjenlidelser

Post-marketing-rapporter har beskrevet nye tilfælde samt forværring af diabetisk maculaødem med synsforstyrrelser hos patienter i behandling med thiazolider, herunder rosiglitazon. Størstedelen af disse patienter har endvidere rapporteret perifert ødem. Det er usikkert, om der er en direkte sammenhæng mellem behandling med rosiglitazon og maculaødem, men den behandlende læge bør være advaret om muligheden for maculaødem, hvis patienterne klager over synsforstyrrelser, og henvisning til øjnlæge bør overvejes.

### Vægtøgning

I kliniske undersøgelser med rosiglitazon har der været tegn på dosisrelateret vægtforøgelse, som var større ved kombinationsbehandling med insulin. Derfor bør vægten monitoreres tæt hos patienterne, idet vægtforøgelsen kan skyldes væskeretention, som kan sættes i forbindelse med hjerteinsufficiens.

### Anæmi

Behandling med rosiglitazon er forbundet med en dosisrelateret reduktion i hæmoglobinniveauet. Hos patienter med lavt baselineniveau for hæmoglobin før indledning af terapi, findes en forhøjet risiko for anæmi under behandling med AVANDAMET.

### Hypoglykæmi

Patienter, som får AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin, har risiko for dosisrelateret hypoglykæmi. Øget overvågning af patienten og en reduktion i dosis af enten sulfonylurinstof eller insulin kan være nødvendig.

### Operation

Da AVANDAMET indeholder metforminhydrochlorid bør behandlingen afbrydes 48 timer før elektive operationer i universel anæstesi, og bør sædvanligvis ikke genoptages tidligere end 48 timer efter.

### Indgivelse af jodholdigt kontrastmiddel

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøgelser kan føre til nyreinsufficiens. På grund af indholdet af metformin bør behandlingen med AVANDAMET afbrydes inden, eller på tidspunktet for undersøgelsen, og ikke genoptages før 48 timer efter. Nyrefunktionen skal kontrolleres inden behandlingen genoptages (se afsnit 4.5).

### Knoglelidelser

Langtidsforsøg viser en øget forekomst af frakturer hos især kvindelige patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (se afsnit 4.8). De fleste frakturer forekom i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinder blev den øgede forekomst observeret efter et års behandling og varede ved gennem resten af langtidsbehandlingen. Der bør rettes særlig opmærksomhed mod risikoen for frakturer hos især kvindelige patienter ved behandling med rosiglitazon.

### Andre forsigtighedsregler

Præmenopausale kvinder har modtaget rosiglitazon i kliniske undersøgelser. Til trods for, at en hormonal ubalance er set i de prækliniske undersøgelser (se afsnit 5.3), er der ikke set signifikante bivirkninger i forbindelse med menstruelle forstyrrelser. Som en konsekvens af forbedret insulinsensitivitet kan ovulationen genetableres hos patienter, som er anovulatoriske på grund af insulinresistens. Patienter bør være opmærksomme på risikoen for graviditet (se afsnit 4.6).

AVANDAMET bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C8-inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller inducerende stoffer (f.eks. rifampicin), pga. effekten på rosiglitazons farmakokinetik (se afsnit 4.5). Endvidere bør der udvises forsigtighed ved samtidig brug af AVANDAMET og kationiske lægemidler, der elimineres via renal tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), pga. effekten på metformins farmakokinetik (se afsnit 4.5). Glykæmisk kontrol bør monitoreres tæt. Justering af AVANDAMETdosis inden for den anbefalede dosering eller ændringer i diabetisk behandling bør overvejes (se afsnit 4.5).

Alle patienter bør fortsætte deres diæt med jævn fordeling af kulhydratindtagelsen i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte deres energibegrænsede diæt.

Sædvanlige laborietests til diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.

AVANDAMET-tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke gives til patienter med sjælden arvelig galactose intolerans, Lapps laktatmangel eller glucose-galactose malabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført egentlige interaktionsundersøgelser med AVANDAMET. Samtidig brug af de enkelte aktive indholdsstoffer hos patienter i kliniske undersøgelser, samt omfattende klinisk brug, har ikke vist uventede interaktioner. De efterfølgende oplysninger afspejler de tilgængelige data, som findes for de enkelte aktive stoffer (rosiglitazon og metformin).

Der er øget risiko for lactacidose ved akut alkoholforgiftning (særligt i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens) på grund af indholdet af metformin i AVANDAMET (se afsnit 4.4) Undgå indtagelse af alkohol og lægemidler indeholdende alkohol.

Kationiske lægemidler, der elimineres via renal tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om almindelige renale tubulære transportsystemer.

En klinisk undersøgelse af 7 normale, raske personer viste, at cimetidin, administreret som 400 mg to gange daglig, forøger den systemiske eksponering af metformin (AUC) med 50 % og  $C_{max}$  med 81 %. Derfor bør tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændringer i diabetesbehandling overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der udskilles via renal tubulær sekretion.

*In vitro*-undersøgelser har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8, med CYP2C9 som en mindre metaboliseringsvej.

Samtidig administration af rosiglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) resulterede i en tofoldig stigning i plasmakoncentrationen af rosiglitazon. Da der er risiko for en stigning i dosis-relaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt at reducere dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af rosiglitazon og rifampicin (en inducer af CYP2C8) resulterede i et fald på 66 % i rosiglitazon plasmakoncentrationer. Det kan ikke udelukkes at andre inducerende stoffer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikum) også påvirker effekten af rosiglitazon. Det kan være nødvendigt at øge dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Klinisk signifikante interaktioner med CYP2C9-substrater eller inhibitorer forventes ikke.

Samtidig administration af rosiglitazon og de orale antidiabetika, glibenclamid og acarbose, resulterede ikke i klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraterne nifedipine, ethinylestradiol eller norethisteron ved samtidig administration af rosiglitazon.

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler kan føre til nyreinsufficiens, som kan betyde ophobning af metformin og risiko for lactacidose. Metformin bør seponeres inden, eller på tidspunktet for undersøgelsen og ikke genoptages før 48 timer efter. Nyrefunktionen skal kontrolleres inden behandlingen genoptages.

#### Kombinationer, som kræver særlige forsigtighedsregler

Glukokortikoider (indgivet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har intern hyperglykæmisk aktivitet. Patienten bør informeres og hyppigere monitorering af blodsukkeret udføres, specielt i begyndelsen af behandlingen. Hvis påkrævet bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved dets ophør. ACE-hæmmere kan mindske blodsukkerniveauet. Hvis påkrævet, bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved dets ophør.

## **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke prækliniske eller kliniske data om eksponering for AVANDAMET under graviditet.

Rosiglitazon passerer den humane placenta og er detekterbar i fostervæv. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af rosiglitazon hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

AVANDAMET bør derfor ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandlingen med AVANDAMET afbrydes, hvis ikke de forventede fordele for moderen overstiger den potentielle risiko for fostret.

Både rosiglitazon og metformin er påvist i mælken hos forsøgsdyr. Det vides ikke, om amning vil kunne medføre, at barnet eksponeres for lægemidlet. AVANDAMET må derfor ikke anvendes af ammende kvinder (se afsnit 4.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

AVANDAMET påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne for hver af delkomponenterne i AVANDAMET er beskrevet nedenfor. En bivirkning vil kun være at finde under den faste dosiskombination, hvis den ikke er set under en af komponenterne i AVANDAMET eller hvis bivirkningen forekommer i en højere frekvens end for den, der er opstillet for den enkelte komponent.

Bivirkningerne fra hvert behandlingsregime er listet nedenfor efter organklasse og absolut frekvens. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline-karakteristika for patienterne. De frekvenskategorier, der blev tildelt bivirkningerne baseret på data fra kliniske undersøgelser, afspejler ikke nødvendigvis frekvensen af bivirkninger opstået under normal klinisk praksis. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) herunder isolerede rapporter.

### AVANDAMET

Data fra dobbeltblinde undersøgelser bekræfter, at bivirkningsprofilen for samtidig administration af rosiglitazon og metformin er identisk med den kombinerede bivirkningsprofil for de to lægemidler. Data for AVANDAMET er også konsistent med denne kombinerede bivirkningsprofil.

### Data fra kliniske undersøgelser (insulin som supplement til behandling med AVANDAMET)

I en enkel undersøgelse (n = 322), hvor insulin blev tilføjet behandlingen med AVANDAMET, sås ingen nye bivirkninger ud over dem allerede set med kombinationsbehandling med enten AVANDAMET eller rosiglitazon. Risikoen for både væskeretention og hypoglykæmi er dog øget, når AVANDAMET anvendes i kombination med insulin.

### *Rosiglitazon*

### Data fra kliniske undersøgelser

Bivirkninger fra hvert behandlingsregime er listet under organklasser og absolutte frekvenser. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline karakteristika for patienterne.

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er angivet i en oversigt over kliniske undersøgelser med mere end 5000 patienter i behandling med rosiglitazon. Inden for hver organklasse er bivirkninger ved rosiglitazon i monoterapi stillet op efter faldende frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne stillet op, efter hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med rosiglitazon**

Bivirkning	Frekvens af bivirkning under behandlingsregime		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med metformin	Rosiglitazon med metformin og sulfonylurinstof
<b>Blod- og lymfesystem</b>			
Anæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Agranulocytose			Almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Hypercholesterolæmi <sup>1</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypertriglyceridæmi	Almindelig		
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vægtøgning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Øget appetit	Almindelig		
Hypoglykæmi		Almindelig	Meget almindelig
<b>Nervesystemet</b>			
Svimmelhed*		Almindelig	
Hovedpine*			Almindelig
<b>Hjerte</b>			
Hjerteinsufficiens <sup>2</sup>		Almindelig	Almindelig
Hjerteiskæmi <sup>3*</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Mave-tarmkanalen</b>			
Obstipation	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Frakturer <sup>4</sup>	Almindelig	Almindelig	
Myalgi*			Almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Ødem	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig

\*Frekvenskategorien for baggrundshyppigheden af disse bivirkninger, som er taget fra placebogrunder fra kliniske undersøgelser, er "Almindelig".

<sup>1</sup>Hyperkolesterolæmi var rapporteret hos op til 5,3 % af de patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (oral monoterapi, dobbel- eller tripelterapi). Det forhøjede totale kolesterolniveau blev forbundet med en forøgelse i både LDLc og HDLc, men forholdet af total kolesterol: HDLc var uændret eller forbedret i langtidsundersøgelser. Overordnet var disse stigninger generelt milde til moderate og som regel kunne behandlingen fortsættes.

<sup>2</sup>Der er set en stigning i antallet af hjerteinsufficiens, når rosiglitazon gives i kombination med sulfonylurinstof (enten i kombinations- eller i tripel-kombinationsbehandling), og forekomsten er højere med 8 mg rosiglitazon sammenlignet med 4 mg rosiglitazon (som total daglig dosis). Forekomsten af hjerteinsufficiens i det dobbeltblinde hovedstudie var 1,4 % ved tripel-kombinationsbehandling, sammenlignet med 0,4 % for kombinationsbehandling med metformin og sulfonylurinstof. Forekomsten af hjerteinsufficiens var 2,4 % ved kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon givet for at understøtte insulinbehandling), sammenlignet med 1,1 % ved behandling med insulin alene.

En placebokontrolleret, etårig undersøgelse af patienter, der lider af hjerteinsufficiens NYHA-klasse I-II, har vist en forværring eller mulig forværring af hjerteinsufficiens hos 6,4 % af patienterne i behandling med rosiglitazon, sammenlignet med 3,5 % for placebo.

<sup>3</sup>I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske undersøgelser var forekomsten af hændelser, der var associeret med hjerteiskæmi, højere for behandlingsregimer med rosiglitazon end for komparatorerne, der bestod af både aktive stoffer og placebo. Forekomsten var hhv. 2,00 % for rosiglitazon over for 1,53 % for komparatorerne [hazard ratio (HR) 1,30 (95 % konfidensinterval (CI) 1,004 – 1,69)]. Risikoen var øget i de tilfælde, hvor rosiglitazon blev lagt oven i insulinbehandling, og hos patienter i nitratbehandling for iskæmisk hjertesygdom. I en analyse opdateret med yderligere 10 undersøgelser, der opfyldte inklusionskriterierne, men som ikke var tilgængelige, da den oprindelige analyse blev foretaget, er der ikke statistisk forskel på forekomsten af hændelser, der typisk sættes i forbindelse med hjerteiskæmi, i behandlingsregimer med rosiglitazon (2,21 %) versus kombinerede aktive og placebo-komparatorer (2,08 %) [HR 1,098 (95 % CI 0,809 - 1,354)]. I en prospektiv undersøgelse af forekomsten af hjerte-kar-sygdomme (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år) var de primære endepunkter, død eller indlæggelse pga. hjerte-kar-sygdomme, lige hyppige hos de patienter, der fik rosiglitazon, og de patienter, der fik aktive komparatorer [HR 0,99 (95 % CI 0,85 - 1,16)]. To andre prospektive, randomiserede, kontrollerede kliniske langtidsundersøgelser (med 9.620 patienter, hver undersøgelse med en varighed på > 3 år), der sammenlignede rosiglitazon og andre godkendte perorale antidiabetika eller placebo, hverken be- eller afkræftede den potentielle risiko for myokardieiskæmi. Alt i alt kan der ikke drages nogen konklusion ud fra de foreliggende oplysninger om risikoen for myokardieiskæmi.

Langtidsundersøgelser viser en øget forekomst af fraktur hos især kvindelige patienter, der tager rosiglitazon. I et monoterapistudie var forekomsten hos kvinder på rosiglitazon 9,3 % (2,7 patienter pr. 100 patientår) versus 5,1 % (1,5 patient pr. 100 patientår) hos kvinder på metformin eller 3,5 % (1,3 patient pr. 100 patientår) hos kvinder på glibenclamid. I en anden langtidsundersøgelse sås der øget forekomst af fraktur hos patienter i den kombinerede rosiglitazongruppe i sammenligning med den aktive kontrolgruppe [8,3 % versus 5,3 %, risikoratio 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Risikoen for fraktur så ud til at være større hos kvinder i forhold til kontrolgruppen [11,5 % versus 6,3 %, risikoratio 1,82 (95 % CI 1,26 - 1,97)] end hos mænd i forhold til kontrolgruppen [5,3 % versus 4,3 % (95 % CI 0,85 - 1,77)]. Yderligere data er nødvendige for at fastslå, om der er en øget risiko for fraktur hos mænd efter en længere opfølgingsperiode. Hovedparten af frakturerne var i overekstremiteterne og de distale underekstremiteter (se afsnit 4.4).

I dobbeltblinde kliniske undersøgelser med rosiglitazon var forekomsten af stigninger i ALAT på mere end tre gange den øvre normale grænse af samme størrelse som for placebo (0,2 %) og mindre end ved behandling med de lægemidler, som rosiglitazon blev sammenlignet med (0,5 % metformin/sulfonylurinstof). Forekomsten af alle bivirkningerne relateret til lever- og galdevejene var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og svarende til placebo.

### **Post-marketingdata**

I forlængelse af bivirkningsdata, der blev fundet i kliniske undersøgelser, er de data, der blev fundet efter markedsføring af rosiglitazon listet i tabellen nedenfor.

**Tabel 2. Frekvens af bivirkninger identificeret fra postmarketingdata med rosiglitazon**

<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hurtig og voldsom vægtøgning	Meget sjælden
<b>Immunsystemet (se Hud og subkutane væv)</b>	
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
<b>Øjne</b>	
Maculaødem	Sjælden
<b>Hjerte</b>	
Kongestiv hjerteinsufficiens /lungeødem	Sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	
Nedsat leverfunktion, primært kommet til udtryk ved forhøjede leverenzymers <sup>5</sup>	Sjælden
<b>Hud og subkutane væv (se Immunsystemet)</b>	
Angiødem	Meget sjælden
Hudreaktioner (for eksempel nældefeber, kløe, udslæt)	Meget sjælden

<sup>5</sup>Der er rapporteret sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymers og hepatocellulær dysfunktion. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om fatale udfald.

### *Metformin*

#### Data fra kliniske undersøgelser og post-marketingdata

I Tabel 3 er bivirkninger listet under organklasser og absolutte frekvenser. Frekvenskategorierne er baseret på information fra produktresuméet for metformin godkendt i EU.

**Tabel 3. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med metformin og fra postmarketingdata med metformin**

<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Gastrointestinale symptomer <sup>6</sup>	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Lactacidose	Meget sjælden
Vitamin B12 mangel <sup>7</sup>	Meget sjælden
<b>Nervesystemet</b>	
Metalsmag	Almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>	
Nedsat leverfunktion	Meget sjælden
Hepatitis	Meget sjælden
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Nældefeber	Meget sjælden
Erytem	Meget sjælden
Hudkløe	Meget sjælden

<sup>6</sup>Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diaré, mavesmerter og appetitløshed er meget almindelige. De forekommer hyppigst i starten af behandlingen og forsvinder oftest spontant.

<sup>7</sup>Langtidsbehandling med metformin har været sat i sammenhæng med fald i vitamin B12 absorption, hvilket muligvis meget sjældent resulterer i klinisk signifikant vitamin B12 mangel (f.eks. Megaloblastisk anæmi).

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med AVANDAMET.

Begrænsede data er tilgængelige vedrørende overdosering af rosiglitazon hos mennesker. I kliniske undersøgelser blandt frivillige blev rosiglitazon givet som enkelt doser af op til 20 mg og var vel tålt.

En stor overdosis metformin (eller samtidig eksisterende risikofaktorer for udvikling af lactacidose) kan føre til lactacidose, som er en kritisk tilstand, og skal behandles på hospitalet.

I tilfælde af overdosis anbefales det, at der gives støttende behandling afhængig af patientens kliniske status. Den mest effektive behandlingsform er, at fjerne laktat og metformin ved hæmodialyse. Rosiglitazon er i høj grad proteinbundet og fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationspræparater, ATC-kode: A10BD03

AVANDAMET kombinerer to antidiabetiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: rosiglitazonmaleat, hørende til thiazolidinedionerne og metforminhydrochlorid, hørende til biguaniderne. Thiazolidinedionerne

virker primært ved at reducere insulinresistens og biguaniderne virker primært ved at mindske den endogene hepatiske glucoseproduktion.

### *Rosiglitazon*

Rosiglitazon er en selektiv agonist ved de specifikke kernereceptorer PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator-aktiveret receptor gamma) og tilhører antidiabetikumgruppen thiazolidinedioner. Stoffet reducerer glykæmi ved at nedsætte insulinresistensen i fedtvæv, skeletmuskulatur og lever.

Rosiglitazons antihyperglykæmiske aktivitet er påvist i et antal dyremodeller af type 2-diabetes. I tillæg bevarede rosiglitazon  $\beta$ -cellefunktionen, demonstreret ved en stigning i antallet af langerhanske øer og insulinindholdet og forhindrede udviklingen af udtalt hyperglykæmi i dyremodeller af type 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerede ikke udskillelsen af insulin fra pankreas eller induktion af hypoglykæmi hos rotter og mus. Hovedmetabolitten (para-hydroxy-sulfat) med høj affinitet til det opløselige humane PPAR $\gamma$  udviste relativ høj potens i et glucosetolerance-assay hos overvægtige mus. Den kliniske relevans af denne observation er endnu ikke fuldt klarlagt.

I kliniske undersøgelser er rosiglitazons glucosesænkende effekt indtrådt langsomt med påviselig maksimal reduktion i fastende plasmagucose (FPG) efter cirka 8 ugers behandling. Den forbedrede glykæmiske kontrol er forbundet med en reduktion i både det fastende og det post-prandiale glucose.

Rosiglitazon var forbundet med en vægtøgning. I mekanistiske undersøgelser viste, at vægtøgningen overvejende skyldes en øgning i det subkutane fedtlag med mindsket visceralt og intrahepatisk fedtlag.

I overensstemmelse med virkningsmekanisme reducerer rosiglitazon i kombination med metformin insulinresistens og forbedret pankreatisk  $\beta$ -celle. Forbedret glykæmisk kontrol var også forbundet med et signifikant fald i frie fede syrer. Som en konsekvens af forskellige, men komplementære, virkningsmekanismer, resulterede oral kombinationsbehandling med rosiglitazon og metformin i additiv effekt på den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes.

I undersøgelser med en maksimal varighed på 3 år medførte rosiglitazon, indgivet en eller to gange daglig i oral kombinationsbehandling med metformin, en vedvarende forbedring af den glykæmiske kontrol (FPG og HbA1c). En mere udtalt glucosesænkende effekt er set hos overvægtige patienter. En morbiditets/mortalitet undersøgelse er ikke afsluttet med rosiglitazon, og langtidsfordelene forbundet med forbedret glykæmisk kontrol er derfor ikke blevet påvist.

Et aktivt kontrolleret klinisk forsøg (rosiglitazon op til 8 mg daglig eller metformin op til 2000 mg daglig) blev udført med 197 børn i alderen 10-17 år med type 2-diabetes i 24 uger. Kun metformingruppen opnåede statistisk signifikant forbedring i forhold til baseline. Rosiglitazon viste ikke non-inferioritet over for metformin. Efterfølgende handling med rosiglitazon viste ingen yderligere sikkerhedsproblemer blandt børn i forhold til voksne med type 2-diabetes mellitus. Der er ingen langvarige effekt- og sikkerhedsdata tilgængelig hos børn.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var et multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 4-6 år (median varighed på 4 år), hvor rosiglitazon i doser på 4-8 mg/dag blev sammenlignet med metformin (500-2.000 mg/dag) og glibenclamid (2,5-15 mg/dag) hos 4.351 stofnaive patienter, der for nyligt var diagnosticeret ( $\leq 3$  år) med type 2-diabetes. Rosiglitazon reducerede signifikant risikoen for monoterapisvigt (FPG  $> 10,0$  mmol/l) med 63 % i forhold til glibenclamid (HR 0,37; CI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68; CI 0,55-0,85) i studieforløbet (op til 72 måneders behandling). Dette betyder, at akkumulerede tilfælde af behandlingssvigt hos rosiglitazon-, metformin- og glibenclamidbehandlede patienter er henholdsvis 10,3 %, 14,8 % og 23,3 %. Henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % af patienterne i rosiglitazon-, glibenclamid- og metformingruppen trak sig ud af studiet af grunde, som ikke skyldtes monoterapisvigt. Betydningen af disse resultater for sygdomsprogressionen eller for mikrovaskulære eller makrovaskulære hændelser er endnu ikke blevet fastlagt (se afsnit 4.8). I dette studie var de observerede bivirkninger i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for hver af behandlingerne, inklusive vedvarende vægtøgning ved rosiglitazon. Desuden observeredes en øget forekomst af knoglefrakturer hos kvinder i behandling med rosiglitazon (se afsnit 4.4 og 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) var en stor (4.447 patienter), open-labelled, prospektiv, kontrolleret undersøgelse (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år), hvor patienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt regulerede på metformin eller sulfonylurinstof (SU), blev randomiserede til at få lagt rosiglitazon eller metformin eller SU oveni. Patienterne havde i gennemsnit haft diabetes i ca. 7 år. Det vigtigste primære endepunkt var kardiovaskulær indlæggelse (herunder med hjerteinsufficiens) og kardiovaskulær død. Gennemsnitsdoser ved slutningen af den randomiserede behandling ses herunder:

Randomiseret behandling†	Gennemsnitsdosis (SD) ved afslutning af randomiseret behandling
Rosiglitazon (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
SU glimepirid* (får i forvejen metformin)	3,6 (1,8) mg
Metformin (får i forvejen SU)	1995,5 (682,6) mg

\* Identiske virksomme doser (dvs. ca. halv maksimumdosis) af andre SU (glibenclamid og glicazid).

† Patienter, der blev allokeret til behandling i kombination med den allerede givne behandling og med målbare data.

Der sås ingen forskel i antallet af vigtigste primære endepunkt-hændelser efter behandling med rosiglitazon (321/2220) over for den aktive kontrolgruppe (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), der lever op til det forud definerede non-inferioritetskriterium på 1,20 (non-inferioritet  $p = 0,02$ ). HR og CI vedrørende sekundære endepunkter var: Død uanset årsag (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, apopleksi) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, CI 0,59-1,18), akut myokardieinfarkt (HR 1,14, CI 0,80-1,63) og apopleksi (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder i den gruppe, hvor rosiglitazon blev givet i tostoffbehandling, var denne kombinationsbehandling non-inferiør i forhold til kombinationen af SU og metformin til reducere HbA1c. I den endelige analyse efter 5 år sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c fra baseline på 0,14 % hos patienter på rosiglitazon lagt oven i metformin over for en stigning på 0,17 % hos de patienter, der fik SU lagt oven i metformin i den randomiserede tostoffbehandling ( $p < 0,0001$  mht. forskel i behandling). Hos de patienter, der fik rosiglitazon lagt oven i SU, sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c på 0,24 % over for en reduktion i HbA1c på 0,10 % hos de patienter, der fik metformin lagt oven i SU ( $p = 0,0083$  mht. forskel i behandling). Der sås en signifikant stigning i hjerteinsufficiens (letal og ikkeletal) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) og frakturer (risikoratio 1,57, CI 1,26-1,97) i forbindelse med de behandlinger, der indeholdt rosiglitazon sammenlignet med den aktive kontrolgruppe (se afsnit 4.4 og 4.8). I alt 564 patienter trak sig ud af den kardiovaskulære opfølgning, dvs. 12,3 % af patienterne på rosiglitazon og 13 % af patienterne i kontrolgruppen; det betyder, at 7,2 % patientår er blevet mistet mht. kardiovaskulær opfølgning og 2,0 % patientår mht. opfølgning af død uanset årsag.

#### Metformin

Metformin er et biguanid med antidiabetisk virkninger, som sænker både basal og postprandial plasmagluucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved at reducere den hepatiske glucoseproduktion ved hæmning af gluconeogenese og glycogenolyse,
- i muskler, ved forøgelse af insulinfølsomheden, forbedring af perifer glucoseoptagelse og -udnyttelse,
- ved at forsinke den intestinale glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glycogensyntese ved at påvirke glycogensyntesen. Metformin øger transportkapaciteten af specifikke membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af stoffets virkning på blodsukkeret, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske undersøgelser: metformin reducerer total-kolesterol, LDLc og triglyceridniveauer.

Den prospektive randomiserede undersøgelse (UKPDS) har påvist langtidsfordele af intensiv blodsukkerkontrol ved type 2-diabetes. Analyser af resultaterne for overvægtige patienter, behandlet med metformin, da diæt havde vist sig utilstrækkelig:

- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for enhver diabetes-relateret komplikation i metformingruppen (28,9 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (43,3 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,0023$ , og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (40,1 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,0034$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetes-relateret mortalitet: metformin (7,5 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (12,7 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,017$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for overordnet mortalitet: metformin (13,5 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (20,6 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,011$ , og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (18,9 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,021$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin (11 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (18 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,01$ .

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### AVANDAMET

#### Absorption

Der er ikke set statistisk signifikant forskel på absorptions karakteristika for rosiglitazon og metformin fra AVANDAMET tabletten og data for henholdsvis rosiglitazonmaleat og metforminhydrochlorid.

Fødeindtagelse påvirkede ikke AUC for rosiglitazon eller metformin, når AVANDAMET blev givet til raske frivillige. Fødeindtagelse medførte en lavere  $C_{max}$  (22 % for rosiglitazon og 15 % for metformin) samt forsinket  $t_{max}$  (med cirka 1,5 time for rosiglitazon og 0,5 time for metformin). Denne føde-påvirkning er ikke vurderet som værende klinisk signifikant.

De følgende oplysninger vedrører de farmakokinetiske forhold af de individuelle aktive stoffer i AVANDAMET.

#### *Rosiglitazon*

##### Absorption

Rosiglitazons absolutte biotilgængelighed efter både en 4 mg og 8 mg oral dosis er cirka 99 %. Rosiglitazons maksimale plasmakoncentration ses cirka 1 time efter administration. Plasmakoncentrationerne er stort set dosisproportionale inden for det terapeutiske interval.

Administration af rosiglitazon sammen med føde resulterede ikke i nogen ændring i den generelle optagelse (AUC), selvom der sås et svagt fald i  $C_{max}$  (cirka 20-28 %) og en forsinkelse i  $t_{max}$  (cirka 1,75 time) sammenlignet med administration i fastende tilstand. Disse små variationer er ikke klinisk signifikante, og det er derfor ikke nødvendigt at indgive rosiglitazon på et bestemt tidspunkt i relation til måltider. Absorption af rosiglitazon påvirkes ikke ved stigninger i gastrisk pH.

##### Distribution

Rosiglitazons distributionsvolumen er cirka 14 l hos raske frivillige. Rosiglitazons plasma-proteinbinding er høj (cirka 99,8 %) og påvirkes ikke af koncentration eller alder. Proteinbindingen af den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) er meget høj (> 99,99 %).

##### Metabolisme

Rosiglitazons metabolisme er omfattende, og intet af det oprindelig stof udskilles uændret. Metabolismen sker primært gennem N-demetylation og hydroxylation, efterfulgt af konjugation med sulfat og glukuronsyre. Bidraget fra den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) til den samlede antidiabetiske aktivitet af rosiglitazon er ikke fuldt ud belyst hos mennesket, og det kan ikke udelukkes, at metabolitten bidrager til aktiviteten. Dette udgør dog ikke noget sikkerhedsproblem for patientpopulationen eller specielle populationer, eftersom nedsat leverfunktion er kontraindiceret, og de kliniske fase III studier omfattede et betragteligt antal ældre patienter og patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

*In vitro*-studier har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8 og i mindre omfang af CYP2C9.

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er der lille sandsynlighed for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymmer. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 (IC<sub>50</sub> 18 µM) og lav inhibition af CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 50 µM) *in vitro* (se afsnit 4.5). En *in vivo*-interaktionsundersøgelse med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

### Elimination

Total plasmaclearance af rosiglitazon er omkring 3 l/time, og den endelige halveringstid er cirka 3-4 timer. Der er ikke set uventet akkumulering af rosiglitazon ved en dosering på en eller to gange daglig. Udskillelse sker primært i urinen med cirka 2/3, og gennem fæces med cirka 25 % af doseringen. Intet intakt aktivt stof udskilles i urin eller fæces. Den endelige halveringstid for radioaktivitet var omkring 130 timer, hvilket indikerede en meget langsom elimination af metabolitter. Akkumulering af metabolitter i plasma kan forventes efter gentagen dosering, specielt hvad angår den hyppigste metabolit (para-hydroxy-sulfat), hvor en 8-dobling kan forventes.

### *Specielle populationer*

**Køn:** I den farmakokinetiske analyse med poolen population sås ingen klar forskel i rosiglitazons farmakokinetik hos kvinder og mænd.

**Ældre:** I den farmakokinetiske analyse med poolen population havde alder ikke nogen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

**Børn og unge:** En farmakokinetisk befolkningsanalyse med 96 patienter i alderen 10-18 år i vægtklassen 35-178 kg, viste samme middelværdi for CL/F hos både børn og voksne. Hos patienterne mellem 10 og 18 år var den individuelle CL/F i samme størrelsesorden som hos voksne. CL/F forekom uafhængig af alder, men blev forøget med vægten hos patienterne mellem 10 og 18 år.

**Nedsat leverfunktion:** Hos cirrhotiske patienter med moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion var ubundet C<sub>max</sub> og AUC 2-3 gange højere end hos normale personer. Den interpersonelle variation var stor med en 7-dobling forskel i ubundet AUC mellem patienterne.

**Nyreinsufficiens:** Der ses ingen klinisk signifikante forskelle i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nyresvigt eller terminal nyresygdom i kronisk dialyse.

### *Metformin*

#### Absorption

Efter en oral dosis metformin når t<sub>max</sub> efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg metformin-tablet er cirka 50-60 % hos raske personer. Efter en oral dosis var den genfundne ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de sædvanlige metformindoser og doseringsskemaer nås steady state plasmakoncentrationer indenfor 24-48 timer, og de er sædvanligvis mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske undersøgelser overskred de maksimale metformin plasmakoncentrationer (C<sub>max</sub>) ikke 4 µg/ml, selv ved maksimale doser.

Fødeindtagelse mindsker graden og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg så man en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, en 25 % mindskelse i AUC og en forlængelse på 35 min før den maksimale plasmakoncentration opnåedes. Den kliniske relevans af denne mindskelse er ukendt.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ( $V_d$ ) var mellem 63 – 276 l.

#### Metabolisme

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

#### Elimination

Renal clearance af metformin er > 400 ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid cirka 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat forholdsmæssigt som kreatininclearance, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, førende til øgede plasmakoncentrationer af metformin.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført dyreforsøg med kombinationen af stoffer i AVANDAMET. De følgende data er baseret på baggrund af forsøg med rosiglitazon og metformin individuelt.

#### *Rosiglitazon*

Bivirkningerne, der blev observeret i dyreforsøg med mulig relevans for klinisk brug var følgende: En stigning i plasmavolumen ledsaget af et fald i parametre vedrørende røde blodlegemer samt en stigning i hjertevægten. Ligeledes observeredes en stigning i levervægten, plasma ALAT (kun hos hunde) og fedtvæv. Lignende effekter er blevet observeret med andre thiazolidinedioner.

I reproduktionstoxiciteitsforsøg var administration af rosiglitazon til rotter i anden halvdel af drægtighedsperioden forbundet med fosterdød og forsinket fosterudvikling. Desuden hæmmede rosiglitazon den østradiol og progesterone syntese i ovarierne og sænkede plasmaniveauet af disse hormoner, hvilket resulterede i effekter på østrus/menstruationscyklus og fertilitet (se afsnit 4.4).

I en dyremodel for familiær adenomatøs polyposis (FAP) gav behandling med rosiglitazon i doser på 200 gange den farmakologiske aktive dosis anledning til forøget tumormangfoldighed i colon. Relevansen af denne observation er ukendt. Rosiglitazon fremmede dog differentiering og ændring af mutagene ændringer i humane coloncancer-celler *in vitro*. Desuden fandtes rosiglitazon ikke genotoksisk i en række af *in vivo* og *in vitro* genotoksicitetsstudier, og der var ikke nogen evidens på colontumorer i livstidsstudier af rosiglitazon hos to gnaverarter.

#### *Metformin*

Ikke-kliniske data for metformin viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter:

Natriumstivelsesglycolat

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat.

#### Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Gul jernoxid (E172).

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/PVdC/aluminium). Pakninger med 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 eller 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 2003  
Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>



## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 4 mg rosiglitazon (som rosiglitazonmealeat) og 1000 mg metforminhydrochlorid (svarende til 780 mg fri metforminbase).

Hjælpestoffer:

Hver tablet indeholder lactose (ca. 23 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Pink filmovertrukne tabletter mærker ”gsk” på den ene side og ”4/1000” på den anden.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

AVANDAMET er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, særligt hos overvægtige patienter:

- som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved deres maksimale tolererede dosis af oral metformin alene.
- som oral tripel-kombinationsbehandling med et sulfonylurinstof hos patienter med insufficient glykæmisk kontrol trods oral kombinationsbehandling med maksimalt tolereret dosis af metformin og sulfonylurinstof (se afsnit 4.4).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Til de forskellige doseringsregimer er Avandamet tilgængelig i passende styrker.

Den sædvanlige startdosis af AVANDAMET er 4 mg rosiglitazon/dag plus 2000 mg metforminhydrochlorid/dag

Rosiglitazon kan øges til 8 mg/dag efter 8 uger, hvis bedre glykæmisk kontrol er påkrævet. Den maksimalt anbefalede daglige dosis af AVANDAMET er 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminhydrochlorid.

Den totale daglige dosis af AVANDAMET skal gives som to adskilte doser.

Dosistitrering med rosiglitazon (som tillægsbehandling til den optimale dosis metformin) kan overvejes, før patienten skifter til AVANDAMET.

Et direkte skift fra monoterapi med metformin til AVANDAMET kan overvejes, hvis det vurderes klinisk passende.

De gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin kan reduceres, hvis AVANDAMET tages med, eller umiddelbart efter, et måltid.

Oral tripel-kombinationsbehandling (rosiglitazon, metformin og sulfonylurinstof) (se afsnit 4.4)

- Patienter, der hidtil har fået metformin og sulfonylurinstof: Hvor det er hensigtsmæssigt kan AVANDAMET-behandlingen påbegyndes med en dosis af rosiglitazon på 4 mg pr. dag og en dosis metformin, som erstatter den dosis, der allerede indtages. En øgning af rosiglitazon til 8 mg/dag bør foretages med forsigtighed og i forbindelse med passende klinisk evaluering for at vurdere patientens risiko for at udvikle bivirkninger, der er relateret til væskeretention (se afsnit 4.4 og 4.8).
- Patienter, der hidtil har fået oral tripel-kombinationsbehandling: Hvor det er hensigtsmæssigt kan AVANDAMET erstatte de rosiglitazon- og metformindoser, som allerede indtages.

Hvor det er hensigtsmæssigt, kan AVANDAMET erstatte samtidig brug af rosiglitazon og metformin i eksisterende oral kombinationsbehandling eller oral tripel-kombinationsbehandling for at simplificere behandlingen.

#### Ældre:

Da metformin udskilles via nyrerne, og ældre har tendens til forringet nyrefunktion, bør ældre patienter, som behandles med AVANDAMET, have deres nyrefunktion monitoreret regelmæssigt.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion:

AVANDAMET må ikke anvendes til patienter med nyresvigt eller nedsat nyrefunktion, f.eks. serumkreatininniveau > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder og/eller kreatininclearance < 70 ml/min (se afsnit 4.3 og 4.4).

#### Børn og unge:

AVANDAMET bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se afsnit 5.1 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

AVANDAMET er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for rosiglitazon, over for metforminhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- svigtende hjertefunktion eller anamnese med hjerteinsufficiens (New York Heart Association (NYHA) grad I til IV)
- akut koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se afsnit 4.4)
- akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoxi såsom:
  - hjerte- eller respirationsinsufficiens
  - nyligt myokardieinfarkt
  - shock
- nedsat leverfunktion
- akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se afsnit 4.4)
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk prækoma
- nyresvigt eller nedsat nyrefunktion f.eks. serumkreatinin niveau > 135 µmol/l hos mænd og > 110 µmol/l hos kvinder og/eller kreatininclearance < 70 ml/min (se afsnit 4.3 og 4.4)
- akutte tilstande, der muligvis kan forværre nyrefunktionen, såsom:
  - dehydrering
  - svær infektion
  - shock
  - intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler (se afsnit 4.4)
- amning.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Lactacidose

Lactacidose er en meget sjælden, men alvorlig, metabolisk komplikation, der kan forekomme på grund af metforminophobning. Rapporterede tilfælde af lactacidose hos patienter behandlet med metformin

er primært forekommet hos diabetespatienter med betydeligt nedsat nyrefunktion. Forekomsten af lactacidose kan og bør reduceres ved også at bedømme andre relaterede risikofaktorer såsom dårligt reguleret diabetes, ketose, længerevarende faste, overdrevet alkoholindtag, leverinsufficiens samt enhver tilstand forbundet med hypoxi.

#### Diagnose:

Lactacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnø, mavesmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet, plasmalaktatniveau over 5 mmol/l og et øget aniongap og laktat/pyruvat forhold. Hvis der er mistanke om metabolisk acidose, bør behandlingen afbrydes, og patienten bør omgående indlægges (se afsnit 4.9).

#### Nyrefunktion

Da metformin udskilles via nyrerne bør serum-kreatininkoncentrationen bestemmes regelmæssigt:

- mindst en gang årligt hos patienter med normal nyrefunktion
- mindst to til fire gange årligt hos patienter med serum-kreatininkoncentrationer ved den øvre normalgrænse og hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion hos ældre patienter forekommer ofte og asymptomatisk. Der bør udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive forringet, for eksempel, når der indledes antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved opstart af behandling med NSAID.

#### Væskeretention og hjerteinsufficiens

Thiazolidinedioner kan forårsage væskeretention, som kan forværre eller fremskynde tegn og symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Rosiglitazon kan forårsage dosisafhængig væskeretention. Væskeretentionens mulige medvirken til vægtøgning bør vurderes individuelt, da hurtig og voldsom vægtøgning i meget sjældne tilfælde er rapporteret som tegn på væskeretention. Alle patienter, specielt patienter, som får Avandamet i kombination med insulin, patienter som får Avandamet i kombination med et sulfonylurinstof, patienter med risiko for hjerteinsufficiens og patienter med reducerede kardiale reserver, bør overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, der er relateret til væskeretention, herunder vægtøgning og hjerteinsufficiens. Behandling med AVANDAMET skal seponeres ved klinisk forringelse i den kardiale status.

Brugen af AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin kan være forbundet med øget risiko for væskeretention og hjerteinsufficiens (se afsnit 4.8). Beslutningen om at påbegynde behandlingen med AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof, bør omfatte overvejelser af alternative behandlinger. Øget overvågning af patienten anbefales, hvis AVANDAMET anvendes i kombination med specielt insulin, men også hvis det anvendes i kombination med sulfonylurinstoffer.

Yderligere blev der oftere rapporteret om hjerteinsufficiens hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens; ødem og hjerteinsufficiens blev også hyppigere rapporteret hos ældre patienter og hos patienter med mild eller moderat renal insufficiens. Forsigtighed tilrådes hos patienter over 75 år på grund af begrænset erfaring i denne patientgruppe. Eftersom både NSAID, insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig administration forhøje risikoen for ødem.

#### I kombination med insulin

En forhøjet hyppighed af hjerteinsufficiens er blevet observeret i kliniske forsøg, hvor rosiglitazon er anvendt i kombination med insulin. Både insulin og rosiglitazon er associeret med væskeretention, og samtidig administration kan øge risikoen for ødem og iskæmisk hjertesygdom. Insulin bør kun lægges oven i behandling med rosiglitazon i særlige tilfælde, og patienten bør følges tæt.

#### Myokardieiskæmi

En retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske forsøg antydede, at behandling med rosiglitazon kan sættes i forbindelse med en øget risiko for myokardieiskæmi. Men alt i alt er de foreliggende data om risikoen for myokardieiskæmi inkonklusive (se afsnit 4.8). Der er begrænsede oplysninger fra kliniske forsøg hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og/eller perifer karsygdom. For en sikkerheds skyld bør rosiglitazon derfor ikke anvendes til disse patienter, specielt ikke til patienter med symptomer på iskæmisk hjertesygdom.

### Akut koronarsyndrom (AKS)

Der har ikke været inkluderet patienter med AKS i kontrollerede kliniske forsøg med rosiglitazon. I betragtning af risikoen for udvikling af hjerteinsufficiens bør behandling med rosiglitazon ikke initieres hos patienter med akut hjertetilfælde, og det bør seponeres i den akutte fase (se afsnit 4.3).

### Monitorering af leverfunktionen

Der har været sjældne rapporter med hepatocellulær dysfunktion, set under erfaringerne efter markedsføringen (se afsnit 4.8). Der er begrænset erfaring med rosiglitazon hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2.5X den øvre grænse for normal). Derfor bør leverenzymmer kontrolleres forud for indledning af terapi med AVANDAMET hos alle patienter. Herefter kontrolleres leverenzymmerne, af og til, baseret på klinisk vurdering. Behandling med AVANDAMET bør ikke indledes hos patienter med forhøjet baselineniveau af leverenzymmer (ALAT > 2,5 gange den øvre grænse for normal) eller enhver anden evidens på leversygdom. Hvis ALAT-niveauet stiger til > 3 gange den øvre grænse for normal under AVANDAMET-behandlingen, bør leverenzymmerne kontrolleres igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauet forbliver > 3 gange den øvre grænse for normal, bør behandlingen afbrydes. Hvis en patient udvikler symptomer, som tyder på hepatisk dysfunktion, herunder uforklarlig kvalme, opkastninger, abdominal smerte, træthed, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymmerne kontrolleres. Beslutningen om at lade patienten fortsætte behandling med AVANDAMET bør tages på baggrund af en klinisk vurdering baseret på løbende laboratorieundersøgelser. Hvis gulsot observeres, bør behandlingen afbrydes.

### Øjenlidelser

Post-marketing-rapporter har beskrevet nye tilfælde samt forværring af diabetisk maculaødem med synsforstyrrelser hos patienter i behandling med thiazolider, herunder rosiglitazon. Størstedelen af disse patienter har endvidere rapporteret perifert ødem. Det er usikkert, om der er en direkte sammenhæng mellem behandling med rosiglitazon og maculaødem, men den behandlende læge bør være advaret om muligheden for maculaødem, hvis patienterne klager over synsforstyrrelser, og henvisning til øjnlæge bør overvejes.

### Vægtøgning

I kliniske undersøgelser med rosiglitazon har der været tegn på dosisrelateret vægtforøgelse, som var større ved kombinationsbehandling med insulin. Derfor bør vægten monitoreres tæt hos patienterne, idet vægtforøgelsen kan skyldes væskeretention, som kan sættes i forbindelse med hjerteinsufficiens.

### Anæmi

Behandling med rosiglitazon er forbundet med en dosisrelateret reduktion i hæmoglobinniveauet. Hos patienter med lavt baselineniveau for hæmoglobin før indledning af terapi, findes en forhøjet risiko for anæmi under behandling med AVANDAMET.

### Hypoglykæmi

Patienter, som får AVANDAMET i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin, har risiko for dosisrelateret hypoglykæmi. Øget overvågning af patienten og en reduktion i dosis af enten sulfonylurinstof eller insulin kan være nødvendig.

### Operation

Da AVANDAMET indeholder metforminhydrochlorid bør behandlingen afbrydes 48 timer før elektive operationer i universel anæstesi, og bør sædvanligvis ikke genoptages tidligere end 48 timer efter.

### Indgivelse af jodholdigt kontrastmiddel

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøgelser kan føre til nyreinsufficiens. På grund af indholdet af metformin bør behandlingen med AVANDAMET afbrydes inden, eller på tidspunktet for undersøgelsen, og ikke genoptages før 48 timer efter. Nyrefunktionen skal kontrolleres inden behandlingen genoptages (se afsnit 4.5).

### Knoglelidelser

Langtidsforsøg viser en øget forekomst af frakturer hos især kvindelige patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (se afsnit 4.8). De fleste frakturer forekom i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinder blev den øgede forekomst observeret efter et års behandling og varede ved gennem resten af langtidsbehandlingen. Der skal tages hensyn til risikoen for frakturer hos især kvindelige patienter ved behandling med rosiglitazon.

### Andre forsigtighedsregler

Præmenopausale kvinder har modtaget rosiglitazon i kliniske undersøgelser. Til trods for, at en hormonal ubalance er set i de prækliniske undersøgelser (se afsnit 5.3), er der ikke set signifikante bivirkninger i forbindelse med menstruelle forstyrrelser. Som en konsekvens af forbedret insulinsensitivitet kan ovulationen genetableres hos patienter, som er anovulatoriske på grund af insulinresistens. Patienter bør være opmærksomme på risikoen for graviditet (se afsnit 4.6).

AVANDAMET bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C8-inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller inducerende stoffer (f.eks. rifampicin), pga. effekten på rosiglitazons farmakokinetik (se afsnit 4.5). Endvidere bør der udvises forsigtighed ved samtidig brug af AVANDAMET og kationiske lægemidler, der elimineres via renal tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), pga. effekten på metformins farmakokinetik (se afsnit 4.5). Glykæmisk kontrol bør monitoreres tæt. Justering af AVANDAMET-dosis inden for den anbefalede dosering eller ændringer i diabetisk behandling bør overvejes (se afsnit 4.5).

Alle patienter bør fortsætte deres diæt med jævn fordeling af kulhydratindtagelsen i løbet af dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte deres energibegrænsede diæt.

Sædvanlige laboratorietests til diabetesmonitorering bør udføres regelmæssigt.

AVANDAMET-tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke gives til patienter med sjælden arvelig galactose intolerans, Lapps laktatmangel eller glucose-galactose malabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført egentlige interaktionsundersøgelser med AVANDAMET. Samtidig brug af de enkelte aktive indholdsstoffer hos patienter i kliniske undersøgelser, samt omfattende klinisk brug, har ikke vist uventede interaktioner. De efterfølgende oplysninger afspejler de tilgængelige data, som findes for de enkelte aktive stoffer (rosiglitazon og metformin).

Der er øget risiko for lactacidose ved akut alkoholforgiftning (særligt i tilfælde af faste, fejlnæring eller leverinsufficiens) på grund af indholdet af metformin i AVANDAMET (se afsnit 4.4) Undgå indtagelse af alkohol og lægemidler indeholdende alkohol.

Kationiske lægemidler, der elimineres via tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om almindelige renale tubulære transportsystemer.

En klinisk undersøgelse af 7 normale, raske personer viste, at cimetidin, administreret som 400 mg to gange daglig, forøger den systemiske eksponering af metformin (AUC) med 50 % og  $C_{max}$  med 81 %. Derfor bør tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændringer i diabetesbehandling overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der udskilles via renal tubulær sekretion.

*In vitro*-undersøgelser har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8, med CYP2C9 som en mindre metaboliseringsvej.

Samtidig administration af rosiglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) resulterede i en tofoldig stigning i plasmakoncentrationen af rosiglitazon. Da der er risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt at reducere dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af rosiglitazon og rifampicin (en inducer af CYP2C8) resulterede i et fald på 66 % i rosiglitazon plasmakoncentrationer. Det kan ikke udelukkes at andre inducerende stoffer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikum) også påvirker effekten af rosiglitazon. Det kan være nødvendigt at øge dosis af rosiglitazon. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol bør overvejes (se afsnit 4.4).

Klinisk signifikante interaktioner med CYP2C9-substrater eller inhibitorer forventes ikke.

Samtidig administration af rosiglitazon og de orale antidiabetika, glibenclamid og acarbose, resulterede ikke i klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraterne nifedipine, ethinylestradiol eller norethisteron ved samtidig administration af rosiglitazon.

Intravaskulær administration af jodholdige kontrastmidler kan føre til nyreinsufficiens, som kan betyde ophobning af metformin og risiko for lactacidose. Metformin bør seponeres inden, eller på tidspunktet for undersøgelsen og ikke genoptages før 48 timer efter. Nyrefunktionen skal kontrolleres inden behandlingen genoptages.

#### Kombinationer, som kræver særlige forsigtighedsregler

Glukokortikoider (indgivet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har intern hyperglykæmisk aktivitet. Patienten bør informeres og hyppigere monitorering af blodsukkeret udføres, specielt i begyndelsen af behandlingen. Hvis påkrævet bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved dets ophør. ACE-hæmmere kan mindske blodsukkerniveauet. Hvis påkrævet, bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved dets ophør.

## **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke prækliniske eller kliniske data om eksponering for AVANDAMET under graviditet.

Rosiglitazon passerer den humane placenta og er detekterbar i fostervæv. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af rosiglitazon hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

AVANDAMET bør derfor ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandlingen med AVANDAMET afbrydes, hvis ikke de forventede fordele for moderen overstiger den potentielle risiko for fostret.

Både rosiglitazon og metformin er påvist i mælken hos forsøgsdyr. Det vides ikke, om amning vil kunne medføre, at barnet eksponeres for lægemidlet. AVANDAMET må derfor ikke anvendes af ammende kvinder (se afsnit 4.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

AVANDAMET påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne for hver af delkomponenterne i AVANDAMET er beskrevet nedenfor. En bivirkning vil kun være at finde under den faste dosiskombination, hvis den ikke er set under en af komponenterne i AVANDAMET eller hvis bivirkningen forekommer i en højere frekvens end for den, der er opstillet for den enkelte komponent.

Bivirkningerne fra hvert behandlingsregime er listet nedenfor efter organklasse og absolut frekvens. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline-karakteristika for patienterne. De frekvenskategorier, der blev tildelt bivirkningerne baseret på data fra kliniske undersøgelser, afspejler ikke nødvendigvis frekvensen af bivirkninger opstået under normal klinisk praksis. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) herunder isolerede rapporter.

### AVANDAMET

Data fra dobbeltblinde undersøgelser bekræfter, at bivirkningsprofilen for samtidig administration af rosiglitazon og metformin er identisk med den kombinerede bivirkningsprofil for de to lægemidler. Data for AVANDAMET er også konsistent med denne kombinerede bivirkningsprofil.

#### Data fra kliniske undersøgelser (insulin som supplement til behandling med AVANDAMET)

I en enkel undersøgelse (n = 322), hvor insulin blev tilføjet behandlingen med AVANDAMET, sås ingen nye bivirkninger ud over dem allerede set med kombinationsbehandling med enten AVANDAMET eller rosiglitazon. Risikoen for både væskeretention og hypoglykæmi er dog øget, når AVANDAMET anvendes i kombination med insulin.

### *Rosiglitazon*

#### Data fra kliniske undersøgelser

Bivirkninger fra hvert behandlingsregime er listet under organklasser og absolutte frekvenser. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline karakteristika for patienterne.

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er angivet i en oversigt over kliniske undersøgelser med mere end 5000 patienter i behandling med rosiglitazon. Inden for hver organklasse er bivirkninger ved rosiglitazon i monoterapi stillet op efter faldende frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne stillet op, efter hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med rosiglitazon**

Bivirkning	Frekvens af bivirkning under behandlingsregime		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med metformin	Rosiglitazon med metformin og sulfonylurinstof
<b>Blod- og lymfesystem</b>			
Anæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Agranulocytose			Almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Hypercholesterolæmi <sup>1</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypertriglyceridæmi	Almindelig		
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vægtøgning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Øget appetit	Almindelig		
Hypoglykæmi		Almindelig	Meget almindelig
<b>Nervesystemet</b>			
Svimmelhed*		Almindelig	
Hovedpine*			Almindelig
<b>Hjerte</b>			
Hjerteinsufficiens <sup>2</sup>		Almindelig	Almindelig
Hjerteiskæmi <sup>3*</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Mave-tarmkanalen</b>			
Obstipation	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Frakturer	Almindelig	Almindelig	
Myalgi*			Almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Ødem	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig

\*Frekvenskategorien for baggrundshyppigheden af disse bivirkninger, som er taget fra placebogrunder fra kliniske undersøgelser, er "Almindelig".

<sup>1</sup>Hyperkolesterolæmi var rapporteret hos op til 5,3 % af de patienter, der blev behandlet med rosiglitazon (oral monoterapi, dobbel- eller tripelterapi). Det forhøjede totale kolesterolniveau blev forbundet med en forøgelse i både LDLc og HDLc, men forholdet af total kolesterol: HDLc var uændret eller forbedret i langtidsundersøgelser. Overordnet var disse stigninger generelt milde til moderate og som regel kunne behandlingen fortsættes.

<sup>2</sup>Der er set en stigning i antallet af hjerteinsufficiens, når rosiglitazon gives i kombination med sulfonylurinstof (enten i kombinations- eller i tripel-kombinationsbehandling), og forekomsten er højere med 8 mg rosiglitazon sammenlignet med 4 mg rosiglitazon (som total daglig dosis). Forekomsten af hjerteinsufficiens i det dobbeltblinde hovedstudie var 1,4 % ved tripel-kombinationsbehandling, sammenlignet med 0,4 % for kombinationsbehandling med metformin og sulfonylurinstof. Forekomsten af hjerteinsufficiens var 2,4 % ved kombinationbehandling med insulin (rosiglitazon givet for at understøtte insulinbehandling), sammenlignet med 1,1 % ved behandling med insulin alene.

En placebokontrolleret, etårig undersøgelse af patienter, der lider af hjerteinsufficiens NYHA-klasse I-II, har vist en forværring eller mulig forværring af hjerteinsufficiens hos 6,4 % af patienterne i behandling med rosiglitazon, sammenlignet med 3,5 % for placebo.

<sup>3</sup>I en retrospektiv analyse af de samlede data fra 42 kortvarige kliniske undersøgelser var forekomsten af hændelser, der var associeret med hjerteiskæmi, højere for behandlingsregimer med rosiglitazon end for komparatorerne, der bestod af både aktive stoffer og placebo. Forekomsten var hhv. 2,00 % for rosiglitazon over for 1,53 % for komparatorerne [hazard ratio (HR) 1,30 (95 % konfidensinterval (CI) 1,004 – 1,69)]. Risikoen var øget i de tilfælde, hvor rosiglitazon blev lagt oven i insulinbehandling, og hos patienter i nitratbehandling for iskæmisk hjertesygdom. I en analyse opdateret med yderligere 10 undersøgelser, der opfyldte inklusionskriterierne, men som ikke var tilgængelige, da den oprindelige analyse blev foretaget, var der ikke statistisk forskel på forekomsten af hændelser, der typisk sættes i forbindelse med hjerteiskæmi, i behandlingsregimer med rosiglitazon (2,21 %) versus kombinerede aktive og placebo-komparatorer (2,08 %) [HR 1,098 (95 % CI 0,809 - 1,354)]. I en prospektiv undersøgelse af forekomsten af hjerte-kar-sygdomme (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år) var de primære endepunkter, død eller indlæggelse pga. hjerte-kar-sygdomme, lige hyppige hos de patienter, der fik rosiglitazon, og de patienter, der fik aktive komparatorer [HR 0,99 (95 % CI 0,85 - 1,16)]. To andre prospektive, randomiserede, kontrollerede kliniske langtidsundersøgelser (med 9.620 patienter, hver undersøgelse med en varighed på > 3 år), der sammenlignede rosiglitazon og andre godkendte orale antidiabetika eller placebo, hverken be- eller afkræftede den potentielle risiko for myokardieiskæmi. Alt i alt kan der ikke drages nogen konklusion ud fra de foreliggende oplysninger om risikoen for myokardieiskæmi.

Langtidsundersøgelser viser en øget forekomst af fraktur hos især kvindelige patienter, der tager rosiglitazon. I et monoterapistudie var forekomsten hos kvinder på rosiglitazon 9,3 % (2,7 patienter pr. 100 patientår) versus 5,1 % (1,5 patient pr. 100 patientår) hos kvinder på metformin eller 3,5 % (1,3 patient pr. 100 patientår) hos kvinder på glibenclamid. I en anden langtidsundersøgelse sås der øget forekomst af fraktur hos patienter i den kombinerede rosiglitazongruppe i sammenligning med den aktive kontrolgruppe [8,3 % versus 5,3 %, risikoratio 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Risikoen for fraktur så ud til at være større hos kvinder i forhold til kontrolgruppen [11,5 % versus 6,3 %, risikoratio 1,82 (95 % CI 1,26 - 1,97)] end hos mænd i forhold til kontrolgruppen [5,3 % versus 4,3 % (95 % CI 0,85 - 1,77)]. Yderligere data er nødvendige for at fastslå, om der er en øget risiko for fraktur hos mænd efter en længere opfølgingsperiode. Hovedparten af frakturerne var i overekstremiteterne og de distale underekstremiteter (se afsnit 4.4).

I dobbeltblinde kliniske undersøgelser med rosiglitazon var forekomsten af stigninger i ALAT på mere end tre gange den øvre normale grænse af samme størrelse som for placebo (0,2 %) og mindre end ved behandling med de lægemidler, som rosiglitazon blev sammenlignet med (0,5 % metformin/sulfonylurinstof). Forekomsten af alle bivirkningerne relateret til lever- og galdevejene var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og svarende til placebo.

### **Post-marketingdata**

I forlængelse af bivirkningsdata, der blev fundet i kliniske undersøgelser, er de data, der blev fundet efter markedsføring af rosiglitazon listet i tabellen nedenfor.

**Tabel 2. Frekvens af bivirkninger fundet efter markedsføring**

<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hurtig og voldsom vægtøgning	Meget sjælden
<b>Immunsystemet (se Hud og subkutane væv)</b>	
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
<b>Øjne</b>	
Maculaødem	Sjælden
<b>Hjerte</b>	
Kongestiv hjerteinsufficiens /lungeødem	Sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	
Nedsat leverfunktion, primært kommet til udtryk ved forhøjede leverenzym <sup>5</sup>	Sjælden
<b>Hud og subkutane væv (se Immunsystemet)</b>	
Angiødem	Meget sjælden
Hudreaktioner (for eksempel nældefeber, kløe, udslæt)	Meget sjælden

<sup>5</sup>Der er rapporteret sjældne tilfælde af forhøjede leverenzym<sup>5</sup> og hepatocellulær dysfunktion. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om fatale udfald.

### *Metformin*

#### Data fra kliniske undersøgelser og post-marketing data

I Tabel 3 er bivirkninger listet under organklasser og absolutte frekvenser. Frekvenskategorierne er baseret på information fra produktresuméet for metformin godkendt i EU.

**Tabel 3. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser med metformin og fra postmarketingdata med metformin**

<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Gastrointestinale symptomer <sup>6</sup>	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Lactacidose	Meget sjælden
Vitamin B12 mangel <sup>7</sup>	Meget sjælden
<b>Nervesystemet</b>	
Metalsmag	Almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>	
Nedsat leverfunktion	Meget sjælden
Hepatitis	Meget sjælden
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Nældefeber	Meget sjælden
Erytem	Meget sjælden
Hudkløe	Meget sjælden

<sup>6</sup>Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diaré, mavesmerter og appetitløshed er meget almindelige. De forekommer hyppigst i starten af behandlingen og forsvinder oftest spontant.

<sup>7</sup>Langtidsbehandling med metformin har været sat i sammenhæng med fald i vitamin B12 absorption, hvilket muligvis meget sjældent resulterer i klinisk signifikant vitamin B12 mangel (f.eks. Megaloblastisk anæmi).

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med AVANDAMET.

Begrænsede data er tilgængelige vedrørende overdosering af rosiglitazon hos mennesker. I kliniske undersøgelser blandt frivillige blev rosiglitazon givet som enkeltdoser af op til 20 mg og var vel tålt.

En stor overdosis metformin (eller samtidig eksisterende risikofaktorer for udvikling af lactacidose) kan føre til lactacidose, som er en kritisk tilstand, og skal behandles på hospitalet.

I tilfælde af overdosis anbefales det, at der gives støttende behandling afhængig af patientens kliniske status. Den mest effektive behandlingsform er, at fjerne laktat og metformin ved hæmodialyse. Rosiglitazon er i høj grad proteinbundet og fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*AVANDAMET*

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationspræparater, ATC-kode: A10BD03

AVANDAMET kombinerer to antidiabetiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: rosiglitazonmaleat, hørende til thiazolidinedionerne og metforminhydrochlorid, hørende til biguaniderne. Thiazolidinedionerne

virker primært ved at reducere insulinresistens og biguaniderne virker primært ved at mindske den endogene hepatiske glucoseproduktion.

### *Rosiglitazon*

Rosiglitazon er en selektiv agonist ved de specifikke kernereceptorer PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator-aktiveret receptor gamma) og tilhører antidiabetikumgruppen thiazolidinedioner. Stoffet reducerer glykæmi ved at nedsætte insulinresistensen i fedtvæv, skeletmuskulatur og lever.

Rosiglitazons antihyperglykæmiske aktivitet er påvist i et antal dyremodeller af type 2-diabetes. I tillæg bevarede rosiglitazon  $\beta$ -cellefunktionen, demonstreret ved en stigning i antallet af langerhanske øer og insulinindholdet og forhindrede udviklingen af udtalt hyperglykæmi i dyremodeller af type 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerede ikke udskillelsen af insulin fra pankreas eller induktion af hypoglykæmi hos rotter og mus. Hovedmetabolitten (pare-hydroxy-sulfat) med høj affinitet til det opløselige humane PPAR $\gamma$  udviste relativ høj potens i et glucosetolerance-assay hos overvægtige mus. Den kliniske relevans af denne observation er endnu ikke fuldt klarlagt.

I kliniske undersøgelser er rosiglitazons glucosesænkende effekt indtrådt langsomt med påviselig maksimal reduktion i fastende plasmagucose (FPG) efter cirka 8 ugers behandling. Den forbedrede glykæmiske kontrol er forbundet med en reduktion i både det fastende og det post-prandiale glucose.

Rosiglitazon var forbundet med en vægtøgning. I mekanistiske undersøgelser viste, at vægtøgningen overvejende skyldes en øgning i det subkutane fedtlag med mindsket visceralt og intrahepatisk fedtlag.

I overensstemmelse med virkningsmekanisme reducerer rosiglitazon i kombination med metformin insulinresistens og forbedret pankreatisk  $\beta$ -celle. Forbedret glykæmisk kontrol var også forbundet med et signifikant fald i frie fede syrer. Som en konsekvens af forskellige, men komplementære, virkningsmekanismer, resulterede oral kombinationsbehandling med rosiglitazon og metformin i additiv effekt på den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes.

I undersøgelser med en maksimal varighed på 3 år medførte rosiglitazon, indgivet en eller to gange daglig i oral kombinationsbehandling med metformin, en vedvarende forbedring af den glykæmiske kontrol (FPG og HbA1c). En mere udtalt glucosesænkende effekt er set hos overvægtige patienter. En morbiditets/mortalitet undersøgelse er ikke afsluttet med rosiglitazon, og langtidsfordelene forbundet med forbedret glykæmisk kontrol er derfor ikke blevet påvist.

Et aktivt kontrolleret klinisk forsøg (rosiglitazon op til 8 mg daglig eller metformin op til 2000 mg daglig) blev udført med 197 børn i alderen 10-17 år med type 2-diabetes i 24 uger. Kun metformingruppen opnåede statistisk signifikant forbedring i forhold til baseline. Rosiglitazon viste ikke non-inferioritet over for metformin. Efterfølgende handling med rosiglitazon viste ingen yderligere sikkerhedsproblemer blandt børn i forhold til voksne med type 2-diabetes mellitus. Der er ingen langvarige effekt- og sikkerhedsdata tilgængelig hos børn.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var et multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 4-6 år (median varighed på 4 år), hvor rosiglitazon i doser på 4-8 mg/dag blev sammenlignet med metformin (500-2.000 mg/dag) og glibenclamid (2,5-15 mg/dag) hos 4.351 stofnaive patienter, der for nyligt var diagnosticeret ( $\leq 3$  år) med type 2-diabetes. Rosiglitazon reducerede signifikant risikoen for monoterapisvigt (FPG  $> 10,0$  mmol/l) med 63 % i forhold til glibenclamid (HR 0,37; CI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68; CI 0,55-0,85) i studieforløbet (op til 72 måneders behandling). Dette betyder, at akkumulerede tilfælde af behandlingssvigt hos rosiglitazon-, metformin- og glibenclamidbehandlede patienter er henholdsvis 10,3 %, 14,8 % og 23,3 %. Henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % af patienterne i rosiglitazon-, glibenclamid- og metformingruppen trak sig ud af studiet af grunde, som ikke skyldtes monoterapisvigt. Betydningen af disse resultater for sygdomsprogressionen eller for mikrovaskulære eller makrovaskulære hændelser er endnu ikke blevet fastlagt (se afsnit 4.8). I dette studie var de observerede bivirkninger i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for hver af behandlingerne, inklusive vedvarende vægtøgning ved rosiglitazon. Desuden observeredes en øget forekomst af knoglefrakturer hos kvinder i behandling med rosiglitazon (se afsnit 4.4 og 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) var en stor (4.447 patienter), open-labelled, prospektiv, kontrolleret undersøgelse (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år), hvor patienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt regulerede på metformin eller sulfonylurinstof (SU), blev randomiserede til at få lagt rosiglitazon eller metformin eller SU oveni. Patienterne havde i gennemsnit haft diabetes i ca. 7 år. Det vigtigste primære endepunkt var kardiovaskulær indlæggelse (herunder med hjersteinsufficiens) og kardiovaskulær død. Gennemsnitsdoser ved slutningen af den randomiserede behandling ses herunder:

Randomiseret behandling†	Gennemsnitsdosis (SD) ved afslutning af randomiseret behandling
Rosiglitazon (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
SU glimepirid* (får i forvejen metformin)	3,6 (1,8) mg
Metformin (får i forvejen SU)	1995,5 (682,6) mg

\* Identiske virksomme doser (dvs. ca. halv maksimumdosis) af andre SU (glibenclamid og glicazid).

† Patienter, der blev allokeret til behandling i kombination med den allerede givne behandling og med målbare data.

Der sås ingen forskel i antallet af vigtigste primære endepunkt-hændelser efter behandling med rosiglitazon (321/2220) over for den aktive kontrolgruppe (323/2227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), der lever op til det forud definerede non-inferioritetskriterium på 1,20 (non-inferioritet  $p = 0,02$ ). HR og CI vedrørende sekundære endepunkter var: Død uanset årsag (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, apopleksi) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, CI 0,59-1,18), akut myokardieinfarkt (HR 1,14, CI 0,80-1,63) og apopleksi (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder i den gruppe, hvor rosiglitazon blev givet i tostoffbehandling, var denne kombinationsbehandling non-inferiør i forhold til kombinationen af SU og metformin til reducere HbA1c. I den endelige analyse efter 5 år sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c fra baseline på 0,14 % hos patienter på rosiglitazon lagt oven i metformin over for en stigning på 0,17 % hos de patienter, der fik SU lagt oven i metformin i den randomiserede tostoffbehandling ( $p < 0,0001$  mht. forskel i behandling). Hos de patienter, der fik rosiglitazon lagt oven i SU, sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c på 0,24 % over for en reduktion i HbA1c på 0,10 % hos de patienter, der fik metformin lagt oven i SU ( $p = 0,0083$  mht. forskel i behandling). Der sås en signifikant stigning i hjersteinsufficiens (letal og ikkeletal) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) og frakturer (risikoratio 1,57, CI 1,26-1,97) i forbindelse med de behandlinger, der indeholdt rosiglitazon sammenlignet med den aktive kontrolgruppe (se afsnit 4.4 og 4.8). I alt 564 patienter trak sig ud af den kardiovaskulære opfølgning, 12,3 % af patienterne på rosiglitazon og 13 % af patienterne i kontrolgruppen; det betyder, at 7,2 % patientår er blevet mistet mht. kardiovaskulær opfølgning og 2,0 % patientår mht. opfølgning af død uanset årsag.

#### Metformin

Metformin er et biguanid med antidiabetisk virkninger, som sænker både basal og postprandial plasmagluucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved at reducere den hepatiske glucoseproduktion ved hæmning af gluconeogenese og glycogenolyse,
- i muskler, ved forøgelse af insulinfølsomheden, forbedring af perifer glucoseoptagelse og -udnyttelse,
- ved at forsinke den intestinale glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glycogensyntese ved at påvirke glycogensyntesen. Metformin øger transportkapaciteten af specifikke membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af stoffets virkning på blodsukkeret, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske undersøgelser: metformin reducerer total-kolesterol, LDLc og triglyceridniveauer.

Den prospektive randomiserede undersøgelse (UKPDS) har påvist langtidsfordele af intensiv blodsukkerkontrol ved type 2-diabetes. Analyser af resultaterne for overvægtige patienter, behandlet med metformin, da diæt havde vist sig utilstrækkelig:

- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for enhver diabetes-relateret komplikation i metformingruppen (28,9 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (43,3 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,0023$ , og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (40,1 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,0034$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetes-relateret mortalitet: metformin (7,5 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (12,7 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,017$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for overordnet mortalitet: metformin (13,5 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (20,6 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,011$ , og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (18,9 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,021$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin (11 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (18 tilfælde/1.000 patientår),  $p=0,01$ .

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### AVANDAMET

#### Absorption

Der er ikke set statistisk signifikant forskel på absorptions karakteristika for rosiglitazon og metformin fra AVANDAMET tabletten og data for henholdsvis rosiglitazonmaleat og metforminhydrochlorid.

Fødeindtagelse påvirkede ikke AUC for rosiglitazon eller metformin, når AVANDAMET blev givet til raske frivillige. Fødeindtagelse medførte en lavere  $C_{max}$  (22 % for rosiglitazon og 15 % for metformin) samt forsinket  $t_{max}$  (med cirka 1,5 time for rosiglitazon og 0,5 time for metformin). Denne føde-påvirkning er ikke vurderet som værende klinisk signifikant.

De følgende oplysninger vedrører de farmakokinetiske forhold af de individuelle aktive stoffer i AVANDAMET.

#### *Rosiglitazon*

##### Absorption

Rosiglitazons absolutte biotilgængelighed efter både en 4 mg og 8 mg oral dosis er cirka 99 %.

Rosiglitazons maksimale plasmakoncentration ses cirka 1 time efter administration.

Plasmakoncentrationerne er stort set dosisproportionale inden for det terapeutiske interval.

Administration af rosiglitazon sammen med føde resulterede ikke i nogen ændring i den generelle optagelse (AUC), selvom der sås et svagt fald i  $C_{max}$  (cirka 20-28 %) og en forsinkelse i  $t_{max}$  (cirka 1,75 time) sammenlignet med administration i fastende tilstand. Disse små variationer er ikke klinisk signifikante, og det er derfor ikke nødvendigt at indgive rosiglitazon på et bestemt tidspunkt i relation til måltider. Absorption af rosiglitazon påvirkes ikke ved stigninger i gastrisk pH.

##### Distribution

Rosiglitazons distributionsvolumen er cirka 14 l hos raske frivillige. Rosiglitazons plasma-proteinbinding er høj (cirka 99,8 %) og påvirkes ikke af koncentration eller alder. Proteinbindingen af den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) er meget høj (> 99,99 %).

##### Metabolisme

Rosiglitazons metabolisme er omfattende, og intet af det oprindelige stof udskilles uændret.

Metabolismen sker primært gennem N-demetylation og hydroxylation, efterfulgt af konjugation med sulfat og glukuronsyre. Bidraget fra den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) til den samlede antidiabetiske aktivitet af rosiglitazon er ikke fuldt ud belyst hos mennesket, og det kan ikke udelukkes, at metabolitten bidrager til aktiviteten. Dette udgør dog ikke noget sikkerhedsproblem for patientpopulationen eller specielle populationer, eftersom nedsat leverfunktion er kontraindiceret, og de kliniske fase III studier omfattede et betragteligt antal ældre patienter og patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

*In vitro*-studier har vist, at rosiglitazon primært metaboliseres af CYP2C8 og i mindre omfang af CYP2C9.

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er der lille sandsynlighed for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymet. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 (IC<sub>50</sub> 18 µM) og lav inhibition af CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 50 µM) *in vitro* (se afsnit 4.5). En *in vivo*-interaktionsundersøgelse med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

### Elimination

Total plasmaclearance af rosiglitazon er omkring 3 l/time, og den endelige halveringstid er cirka 3-4 timer. Der er ikke set uventet akkumulering af rosiglitazon ved en dosering på en eller to gange daglig. Udskillelse sker primært i urinen med cirka 2/3, og gennem fæces med cirka 25 % af doseringen. Intet intakt aktivt stof udskilles i urin eller fæces. Den endelige halveringstid for radioaktivitet var omkring 130 timer, hvilket indikerede en meget langsom elimination af metabolitter. Akkumulering af metabolitter i plasma kan forventes efter gentagen dosering, specielt hvad angår den hyppigste metabolit (para-hydroxy-sulfat), hvor en 8-dobling kan forventes.

### *Specielle populationer*

**Køn:** I den farmakokinetiske analyse med poolen population sås ingen klar forskel i rosiglitazons farmakokinetik hos kvinder og mænd.

**Ældre:** I den farmakokinetiske analyse med poolen population havde alder ikke nogen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

**Børn og unge:** En farmakokinetisk befolkningsanalyse med 96 patienter i alderen 10-18 år i vægtklassen 35-178 kg, viste samme middelværdi for CL/F hos både børn og voksne. Hos patienterne mellem 10 og 18 år var den individuelle CL/F i samme størrelsesorden som hos voksne. CL/F forekom uafhængig af alder, men blev forøget med vægten hos patienterne mellem 10 og 18 år.

**Nedsat leverfunktion:** Hos cirrhotiske patienter med moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion var ubundet C<sub>max</sub> og AUC 2-3 gange højere end hos normale personer. Den interpersonelle variation var stor med en 7-dobling forskel i ubundet AUC mellem patienterne.

**Nyreinsufficiens:** Der ses ingen klinisk signifikante forskelle i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nyresvigt eller terminal nyresygdom i kronisk dialyse.

### *Metformin*

#### Absorption

Efter en oral dosis metformin når t<sub>max</sub> efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg metformin-tablet er cirka 50-60 % hos raske personer. Efter en oral dosis var den genfundne ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de sædvanlige metformindoser og doseringsskemaer nås steady state plasmakoncentrationer indenfor 24-48 timer, og de er sædvanligvis mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske undersøgelser overskred de maksimale metformin plasmakoncentrationer (C<sub>max</sub>) ikke 4 µg/ml, selv ved maksimale doser.

Fødeindtagelse mindsker graden og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg sås en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, en 25 % mindskelse i AUC og en forlængelse på 35 min før den maksimale plasmakoncentration opnåedes. Den kliniske relevans af denne mindskelse er ukendt.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ( $V_d$ ) var mellem 63 – 276 l.

#### Metabolisme

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

#### Elimination

Renal clearance af metformin er  $> 400$  ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid cirka 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat forholdsmæssigt som kreatininclearance, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, førende til øgede plasmakoncentrationer af metformin.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført dyreforsøg med kombinationen af stoffer i AVANDAMET. De følgende data er baseret på baggrund af forsøg med rosiglitazon og metformin individuelt.

#### *Rosiglitazon*

Bivirkningerne, der blev observeret i dyreforsøg med mulig relevans for klinisk brug var følgende: En stigning i plasmavolumen ledsaget af et fald i parametre vedrørende røde blodlegemer samt en stigning i hjertevægten. Ligeledes observeredes en stigning i levervægten, plasma ALAT (kun hos hunde) og fedtvæv. Lignende effekter er blevet observeret med andre thiazolidinedioner.

I reproduktionstoxicetetsforsøg var administration af rosiglitazon til rotter i anden halvdel af drægtighedsperioden forbundet med fosterdød og forsinket fosterudvikling. Desuden hæmmede rosiglitazon den østradiol og progesterone syntese i ovarierne og sænkede plasmaniveauet af disse hormoner, hvilket resulterede i effekter på østrus/menstruationscyklus og fertilitet (se afsnit 4.4).

I en dyremodel for familiær adenomatøs polyposis (FAP) gav behandling med rosiglitazon i doser på 200 gange den farmakologiske aktive dosis anledning til forøget tumormangfoldighed i colon. Relevansen af denne observation er ukendt. Rosiglitazon fremmede dog differentiering og ændring af mutagene ændringer i humane coloncancer-celler *in vitro*. Desuden fandtes rosiglitazon ikke genotoksisk i en række af *in vivo* og *in vitro* genotoksicitetsstudier, og der var ikke nogen evidens på colontumorer i livstidsstudier af rosiglitazon hos to gnaverarter.

#### *Metformin*

Ikke-kliniske data for metformin viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

#### Tabletterne:

Natriumstivelsesglycolat

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat.

#### Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Rød jernoxid (E172).

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/PVdC/aluminium). Pakninger med 14, 28, 56 eller 112 (2x56), 168 eller 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 2003  
Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

## B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemiddelovervågningssystemet, som beskrevet i version 7.2 i Modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer, før produktet kommer på markedet, og så længe produktet er markedsført.

Risikohåndteringsplan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at udføre de studier og ekstra farmakovigilanceaktiviteter, som er beskrevet i farmakovigilanceplanen, som aftalt i version 4 af risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) anført i Modul 1.8.2 i ansøgningen om markedsføringstilladelsen og efterfølgende CHMP-krav til opdateringer af RMP.

Ifølge CHMP-retningslinjer for risikohåndteringssystemer i forbindelse med lægemidler til mennesker, skal en opdateret RMP indsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdatering (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Yderligere skal en opdateret RMP indsendes:

- når ny information, som kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, farmakovigilanceplanen eller aktiviteterne for risikominimering, modtages
- inden for 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (farmakovigilance eller risikominimering)
- efter forespørgsel fra EMEA.

PSUR'er

Efter fornyelse af markedsføringstilladelsen, og indtil andet er besluttet af CHMP, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende årlige PSUR'er.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (MED BLÅ BOKS)  
(EKSKLUSIVE MULITPAKNINGER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg rosiglitazon (som maleat) og 500 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter  
56 tabletter  
112 tabletter  
360 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 1 mg/500 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ETIKET (MED BLÅ BOKS)  
KUN MULTIPAKNINGER (3X112 TABLETTER)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg rosiglitazon (som maleat) og 500 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning omfattende 3 pakninger, hver indeholdende 112 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/258/015

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 1 mg/500 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****MELLEMLIGGENDE KARTON (UDEN BLÅ BOKS)  
KUN MULTIPAKNINGER (112 TABLETTER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg rosiglitazon (som maleat) og 500 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112 tabletter.  
Del af multipakning omfattende 3 pakninger, hver indeholdende 112 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/258/015

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 1 mg/500 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SmithKline Beecham Ltd

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (MED BLÅ BOKS)  
(EKSKLUSIVE MULTIPAKNINGER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg rosiglitazon (som maleat) og 500 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter  
56 tabletter  
112 tabletter  
360 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 2 mg/500 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ETIKET (MED BLÅ BOKS)  
KUN MULTIPAKNING (3X112 TABLETTER)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg rosiglitazon (som maleat) og 500 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning omfattende 3 pakninger, hver indeholdende 112 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/258/016

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 2 mg/500 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**MELLEMLIGGENDE KARTON (UDEN BLÅ BOKS)  
KUN MULTIPAKNINGER (112 TABLETTER)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg rosiglitazon (som maleat) og 500 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112 tabletter.  
Del af multipakning omfattende 3 pakninger, hver indeholdende 112 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/258/016

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 2 mg/500 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SmithKline Beecham Ltd

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (MED BLÅ BOKS)  
(EKSKLUSIVE MULTIPAKNINGER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg rosiglitazon (som maleat) og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter  
28 tabletter  
56 tabletter  
180 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 2 mg/1000 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ETIKET (MED BLÅ BOKS)**

**KUN MULTIPAKNINGER (2x56 TABLETTER, BEKLÆDT MED KLAR PLASTIK)**

**KUN MULTIPAKNINGER (3x56 TABLETTER, PAKKET I BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg rosiglitazon (som maleat) og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning bestående af 2 pakninger, som hver indeholder 56 filmovertrukne tabletter.  
Multipakning bestående af 3 pakninger, som hver indeholder 56 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/258/013, 56 tabletter, del af multipakning med 112 tabletter.  
EU/1/03/258/017, 56 tabletter, del af multipakning med 168 tabletter.

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 2 mg/1000 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****MELLEMLIGGENDE KARTON (UDEN BLÅ BOKS)  
KUN MULTIPAKNING (56 TABLETTER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg rosiglitazon (som maleat) og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 tabletter.  
Del af multipakning omfattende 2 pakninger, hver indeholdende 56 filmovertrukne tabletter.

56 tabletter.  
Del af multipakning omfattende 3 pakninger, hver indeholdende 56 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/258/013, 56 tabletter, del af multipakning med 112 tabletter.  
EU/1/03/258/017, 56 tabletter, del af multipakning med 168 tabletter.

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 2 mg/1000 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SmithKline Beecham Ltd

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (MED BLÅ BOKS)  
(EKSKLUSIVE MULTIPAKNINGER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 4 mg rosiglitazon (som maleat) og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter  
28 tabletter  
56 tabletter  
180 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 4 mg/1000 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ETIKET (MED BLÅ BOKS)****KUN MULTIPAKNINGER (2x56 TABLETTER, BEKLÆDT MED KLAR PLASTIK)****KUN MULTIPAKNINGER (3x56 TABLETTER, PAKKET I BOKS=****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 4 mg rosiglitazon (som maleat) og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning bestående af 2 pakninger, som hver indeholder 56 filmovertrukne tabletter.  
Multipakning bestående af 3 pakninger, som hver indeholder 56 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Følg altid lægens anvisninger.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/258/014, 56 tabletter, del af multipakning med 112 tabletter.  
EU/1/03/258/018, 56 tabletter, del af multipakning med 168 tabletter.

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 4 mg/1000 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****MELLEMLIGGENDE KARTON (UDEN BLÅ BOKS)  
KUN MULTIPAKNING (56 TABLETTER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 4 mg rosiglitazon (som maleat) og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 tabletter.

Del af multipakning omfattende 2 pakninger, hver indeholdende 56 filmovertrukne tabletter.

56 tabletter.

Del af multipakning omfattende 3 pakninger, hver indeholdende 56 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Følg altid lægens anvisninger.

Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/258/014, 56 tabletter, del af multipakning med 112 tabletter.  
EU/1/03/258/018, 56 tabletter, del af multipakning med 168 tabletter.

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

avandamet 4 mg/1000 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletter  
rosiglitazon/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SmithKline Beecham Ltd

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

**AVANDAMET 1 mg/500 mg filmovertrukne tabletter**  
**AVANDAMET 2 mg/500 mg filmovertrukne tabletter**  
**AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter**  
**AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter**  
rosiglitazon/metformin HCl

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Avandamet til dig personligt. Lad derfor være med at give Avandamet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Avandamet
3. Sådan skal du tage Avandamet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

**Avandamet-tabletter er en kombination af to forskellige lægemidler kaldet rosiglitazon og metformin. Disse to lægemidler bruges til at behandle type 2-diabetes.**

Personer med type 2-diabetes producerer ikke nok insulin (et hormon som regulerer blodsukkeret) eller reagerer ikke normalt på den insulin, som deres krop producerer. Rosiglitazon og metformin virker i fællesskab således, at din krop bedre kan udnytte den insulin, den producerer. Dette hjælper med til at sænke dit blodsukker til et normalt niveau. Avandamet kan anvendes alene eller i kombination med et sulfonylurinstof (et andet lægemiddel til behandling af diabetes).

### 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE AVANDAMET

Det er vigtigt, at du følger din læges råd om diæt og levestil. Dette vil sammen med Avandamet hjælpe med til, at holde din diabetes under kontrol.

**Tag ikke Avandamet**

- **hvis du er overfølsom** (allergisk) over for rosiglitazon eller metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Avandamet (se afsnit 6)
- **hvis har haft et hjertetilfælde eller alvorlige hjertekramper**, som behandles på hospital
- **hvis du har en hjertelidelse** eller tidligere har haft det
- **hvis du har alvorlige vejrtrækningsproblemer**
- **hvis du har en leversygdom**
- **hvis du har et overdrevent alkoholforbrug** – både hvis du drikker meget hver dag eller i perioder
- **hvis du har haft diabetisk ketoacidose** (en komplikation til diabetes, der medfører hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning)
- **hvis du har en nyresygdom**
- **hvis du er meget dehydreret eller har en alvorlig infektion** (se ”Når du tager Avandamet, skal din læge vide” senere i afsnit 2)

- **hvis du skal have foretaget røntgen med injicerbart farvestof** (se ”Når du tager Avandamet, skal din læge vide” senere i afsnit 2)
- **hvis du ammer** (se ”Graviditet og amning” senere i afsnit 2).

→ **Tal med din læge**, hvis du mener nogen af disse gælder for dig. **Tag ikke Avandamet.**

### Vær ekstra forsigtig med at tage Avandamet

**Avandamet bør ikke anvendes af personer under 18 år**, da sikkerheden og virkningen er ukendt hos denne patientgruppe.

**Hvis du har angina** (brystsmerter) eller perifer arteriel sygdom (nedsat blodomløb i benene):

→ **Tal med din læge.** Det er ikke sikkert, at Avandamet er den rigtige behandling til dig.

### Vær opmærksom på

Avandamet kan, ligesom andre lægemidler til behandling af diabetes, forværre eksisterende tilstande eller forårsage alvorlige bivirkninger. For at mindste risikoen for problemer, skal du være særlig opmærksom på visse symptomer, mens du tager Avandamet. Se ”Bivirkninger du skal være opmærksom på” i afsnit 4.

### Ægløsning

Kvinder, som er infertile på grund af polycystisk ovariesyndrom, skal være opmærksomme på, at ægløsningen kan blive genestableret under behandling med Avandamet. Hvis dette er tilfældet for dig, skal du bruge prævention for at undgå graviditet (se ”Graviditet og amning” senere i afsnit 2).

### Din nyrefunktion vil blive kontrolleret

Din nyrefunktion bør kontrolleres mindst en gang om året. Hvis du er over 65 år, eller hvis din nyrefunktion ikke er helt optimal, skal det gøres oftere.

### Når du tager Avandamet, skal din læge vide:

- **hvis du bliver dehydreret** – for eksempel efter alvorlig opkastning, diare eller feber. Disse kan medføre et alvorligt væsketab (dehydrering). Tal med din læge. Det kan være, at du er nødt til at stoppe med at tage Avandamet i en kort periode.
- **hvis du skal have foretaget en operation under narkose.** Din læge vil vejlede dig til ikke at tage Avandamet i mindst 48 timer før og efter operationen.
- **hvis du skal have foretaget røntgen med injicerbart farvestof.** Din læge vil vejlede dig til ikke at tage Avandamet i mindst 48 timer før og efter. Lægen vil kontrollere din nyrefunktion inden behandlingen genoptages.

### Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har brugt det for nylig eller hvis du starter med at tage ny medicin. Dette gælder også naturmedicin og anden medicin, som ikke er købt på recept.

Specielt forventes det, at følgende lægemidler vil påvirke dit blodsukker:

- steroider (anvendes til at behandle **betændelse**) såsom prednisolon eller dexamethason
- beta-2-agonister (anvendes til at behandle **astma**) såsom salbutamol eller salmeterol
- diuretika (anvendes til at **fjerne vand**) såsom furosemid eller indapamid
- ACE-hæmmere (anvendes til at behandle **højt blodtryk**) såsom enalapril eller captopril
- gemfibrozil (anvendes til at **sænke kolesterol**)
- rifampicin (anvendes til at behandle **tuberkulose** og andre infektioner)
- cimetidin (anvendes til at nedsætte mængden af **mavesyre**).

→ **Fortæl det til din læge eller på apoteket, hvis du tager nogen af disse.** Dit blodsukker vil blive tjekket, og din dosis af Avandamet skal måske ændres.

### **Graviditet og amning**

- **Avandamet bør ikke anvendes under graviditet.** Hvis du er gravid, eller der er mulighed for at du kan være det, skal du fortælle det til din læge, inden du tager Avandamet.
- **Du må ikke amme,** mens du tager Avandamet. Indholdsstofferne kan blive udskilt i modermælken og skade dit barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel påvirker ikke evnen til at færdes sikkert i trafikken eller bruge maskiner.

### **Avandamet indeholder Lactose**

Avandamet-tabletter indeholder en lille mængde lactose. Patienter, som ikke kan tåle lactose eller som har en sjælden arvelig sygdom med galactoseintolerans, som har Lapps laktase mangel eller glucose-galactose malabsorption, **bør ikke anvende dette lægemiddel.**

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE AVANDAMET**

Tag altid Avandamet nøjagtigt efter lægens anvisning. Tag ikke mere end lægen har anbefalet. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### **Hvor meget skal du tage**

**Den sædvanlige startdosis** er en tablet (2 mg rosiglitazon og 1000 mg metformin) to gange daglig - morgen og aften. (Du kan også tage denne dosis som to 1 mg/500 mg tabletter to gange daglig.)

Efter 8 uger kan din læge vurdere, at din dosis skal øges. Den maksimale dosis er 4 mg rosiglitazon og 1000 mg metformin 2 gange daglig. (Du kan også tage denne dosis som to 2 mg/500 mg tabletter to gange daglig.)

### **Sådan skal du tage**

**Synk tabletterne med vand.**

**Det er bedst at tage Avandamet sammen med et måltid** eller lige efter et måltid. Dette vil mindske risikoen for mavegener (herunder forstoppelse, kvalme, opkastning og diare).

Tag tabletterne på samme tidspunkt hver dag og følg din læges råd om diæt.

### **Hvis du har taget for meget Avandamet**

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du kommer til at tage for mange tabletter.

### **Hvis du har glemt at tage Avandamet**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag blot næste tablet på det planlagte tidspunkt.

### **Hvis du holder op med at tage Avandamet**

Tag Avandamet så længe som lægen anbefaler det. Hvis du holder op med at tage Avandamet, vil dit blodsukker ikke længere være under kontrol, og du kan blive utilpas. Tal med din læge, hvis du ønsker at stoppe behandlingen.

## **4. BIVIRKNINGER**

Avandamet kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

## **Bivirkninger du skal være opmærksom på**

**Allergiske reaktioner:** Disse forekommer meget sjældent hos personer, som tager Avandamet.

Symptomerne omfatter:

- hævet og kløende udslæt (nældefeber)
- hævelse, nogen gange af ansigt og mund (angioødem), hvilket kan medføre vejrtrækningsproblemer
- kollaps.

➔ **Kontakt straks en læge**, hvis du får nogen af disse symptomer. **Stop med at tage Avandamet.**

**Lactacidose:** En forøget mængde af mælkesyre i blodet (lactacidose) er en meget sjælden bivirkning til metformin. Det er som oftest personer med alvorlige nyresygdomme, der påvirkes. Symptomer på lactacidose omfatter:

- hurtig vejrtrækning
- frysen
- mavesmerter, kvalme og opkastning.

➔ **Kontakt straks en læge**, hvis du får disse symptomer. **Stop med at tage Avandamet.**

**Væskeophobning og hjerteinsufficiens:** Avandamet kan være årsag til, at der ophobes væske i din krop, hvilket medfører hævelse og vægtøgning. Ekstra kropsvæske kan forværre eksisterende hjertelidelser eller medføre hjerteinsufficiens. Risikoen er større, hvis du også tager andre lægemidler til behandling af din diabetes (såsom insulin), hvis du har nyreproblemer eller hvis du er over 65 år.

**Tjek din vægt jævnligt. Hvis den pludselig stiger, skal du fortælle det til din læge.** Symptomerne på hjerteinsufficiens omfatter:

- Åndenød og opvågning i løbet af natten pga. åndenød
- hurtig træthed efter let fysisk aktivitet såsom gang
- hurtig vægtøgning
- hævede ankler eller fødder.

➔ **Fortæl det til lægen så hurtigt så muligt**, hvis du får nogen af disse symptomer – både hvis symptomerne forekommer for første gang eller hvis de bliver værre.

**Lavt blodsukker (hypoglykæmi):** Hvis du tager Avandamet i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, er der risiko for at dit blodsukker falder ned under det normale niveau. De første symptomer på lavt blodsukker er:

- rysten, sved, besvimelse
- nervøsitet, hjertebanken
- sult.

Symptomerne kan blive alvorlige og medføre forvirring og bevidstløshed.

➔ **Fortæl det til lægen så hurtigt så muligt**, hvis du får nogen af disse symptomer. Måske skal dosis af dine lægemidler nedsættes.

**Leverproblemer:** Inden og i løbet af behandlingen med Avandamet, vil din læge tage blodprøver for at tjekke din leverfunktion. Følgende symptomer kan være tegn på leverproblemer:

- kvalme og opkastning
- mavesmerter
- appetitløshed
- mørk urin.

➔ **Fortæl det til lægen så hurtigt så muligt**, hvis du får disse symptomer.

**Øjenlidelser:** Diabetespatienter kan opleve problemer i form af hævelse af retina i det bagerste af øjet, hvilket kan medføre synsforstyrrelser (maculaødem). Nye tilfælde eller forværring af maculaødem er i enkelte tilfælde set hos patienter i behandling med Avandamet og tilsvarende lægemidler.

➔ **Tal med lægen**, hvis du har bekymringer vedrørende dit syn.

**Knoglebrud:** Knoglebrud kan forekomme hos patienter med diabetes. Risikoen er større især hos kvinder, der har taget rosiglitazon i mere end et år. Det mest almindelige er brud i fødderne, hænderne og armene.

### **Meget almindelige bivirkninger**

Disse kan påvirke **mere end 1 ud af 10** patienter:

- mavesmerter, kvalme, opkastning, diare eller nedsat appetit.

### **Almindelige bivirkninger**

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 10** patienter:

- brystmerter (angina)
- knoglebrud
- fald i antallet af blodlegemer (anæmi)
- lille stigning af kolesterol i blodet, øget fedtindhold i blodet
- øget vægt, øget appetit
- svimmelhed
- forstoppelse
- lavere blodsukker end normalt (hypoglykæmi)
- hævelse (ødem) på grund af væskeophobning
- metallisk smag i munden.

### **Sjældne bivirkninger**

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 1.000** patienter:

- væske i lungerne (lungeødem) som kan forårsage stakåndethed
- hjerteinsufficiens
- hævelse af retina i det bagerste af øjet (maculaødem)
- nedsat leverfunktion (forhøjede leverenzymmer).

### **Meget sjældne bivirkninger**

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 10.000** patienter:

- allergiske reaktioner
- leverbetændelse (hepatitis)
- fald i mængden af vitamin B12 i blodet
- hurtig og voldsom vægtøgning på grund af væskeophobning
- øget mængde af mælkesyre i blodet.

### **Hvis du får bivirkninger**

➔ **Tal med lægen eller apoteket**, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. OPBEVARING**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Avandamet efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Avandamet indeholder

De aktive stoffer er rosiglitazon og metformin. Avandamet findes i forskellige styrker. En tablet indeholder enten: 1 mg rosiglitazon og 500 mg metformin; 2 mg rosiglitazon og 500 mg metformin; 2 mg rosiglitazon og 1000 mg metformin eller 4 mg rosiglitazon og 1000 mg metformin.

De øvrige indholdsstoffer er natriumstivelsesglycollat, hypromellose (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460), lactosemonohydrat, povidon (E1201), magnesiumstearat, titandioxid (E171), macrogol og gul eller rød jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

**Avandamet 1 mg/500 mg** tabletter er gule og mærket "gsk" på den ene side og "1/500" på den anden.

**Avandamet 2 mg/500 mg** tabletter er lys pink og mærket "gsk" på den ene side og "2/500" på den anden.

Disse styrker findes i blisterpakninger indeholdende 28, 56, 112, 3x112 eller 360 filmovertrukne tabletter.

**Avandamet 2 mg/1000 mg** tabletter er gule og mærket "gsk" på den ene side og "2/1000" på den anden.

**Avandamet 4 mg/1000 mg** tabletter er pink og mærket "gsk" på den ene side og "4/1000" på den anden.

Disse styrker findes i blisterpakninger indeholdende 14, 28, 56, 2x56, 3x56 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller tabletstyrker er nødvendigvis markedsført.

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen:** SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom.

**Fremstiller:** Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Avandamet, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
[repcia.sk@gsk.com](mailto:repcia.sk@gsk.com)

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt [måned] [år].**

Du kan finde yderligere information om Avandamet på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.