

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 1 mg/500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1 mg Rosiglitazon (als Rosiglitazonmaleat) und 500 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 390 mg Metformin).

Sonstige Bestandteile

Jede Tablette enthält Lactose (etwa 6 mg).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe Filmtabletten, auf der einen Seite mit „gsk“ und auf der anderen mit „1/500“ gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AVANDAMET ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten:

- deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- bei oraler Dreifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivaten bei den Patienten, deren Blutzucker trotz oraler Zweifach-Kombinationstherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Derivat unzureichend eingestellt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die AVANDAMET-Therapie wird üblicherweise in der Dosierung 4 mg/Tag Rosiglitazon plus 2000 mg/Tag Metforminhydrochlorid eingeleitet.

Die Rosiglitazon-Dosis kann nach acht Wochen auf 8 mg/Tag erhöht werden, wenn eine bessere Blutzuckereinstellung erforderlich ist. Die empfohlene maximale Tagesdosis von AVANDAMET beträgt 8 mg Rosiglitazon plus 2000 mg Metforminhydrochlorid.

Die Gesamttagesdosis von AVANDAMET sollte in zwei separaten Dosen verabreicht werden. Vor einer Umstellung der Behandlung des Patienten auf AVANDAMET kann eine Adjustierung der Rosiglitazon-Dosis (zusätzlich zur optimalen Metformin-Dosis) erwogen werden.

Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine direkte Umstellung von der Metformin-Monotherapie auf AVANDAMET erwogen werden.

Die Einnahme von AVANDAMET mit oder unmittelbar nach der Mahlzeit kann die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Symptome reduzieren.

Orale Dreifach-Kombinationstherapie (Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff-Derivat) (siehe Abschnitt 4.4)

- Patienten, die Metformin und ein Sulfonylharnstoff-Derivat erhalten: Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET mit einer Dosierung von 4 mg/Tag Rosiglitazon eingeleitet werden, wobei die Metformindosis die ersetzt, die bereits eingenommen wird. Eine Steigerung der Rosiglitazonkomponente auf 8 mg/Tag sollte vorsichtig erfolgen. Es sollte eine angemessene medizinische Untersuchung vorausgehen, um das Risiko für das Auftreten einer Flüssigkeitsretention einschätzen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Patienten, die eine orale Dreifach-Kombinationstherapie erhalten: Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET die Rosiglitazon- und Metformindosis ersetzen, die bereits eingenommen wird.

Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET zur Vereinfachung der Behandlung eingesetzt werden, um bei einer bestehenden oralen Zweifach- oder Dreifachtherapie gleichzeitig Rosiglitazon und Metformin zu ersetzen.

Ältere Patienten

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu einer verminderten Nierenfunktion neigen, sollte die Nierenfunktion bei älteren Patienten, die AVANDAMET einnehmen, regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

AVANDAMET darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder einer eingeschränkten Nierenfunktion, z. B. Serum-Kreatinin > 135 µmol/l bei Männern und > 110 µmol/l bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

AVANDAMET wird nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für diese Altersgruppe vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

AVANDAMET ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon, Metforminhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (New York Heart Association (NYHA) Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie
 - Herz- oder respiratorische Insuffizienz
 - kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
 - Schock
- Leberfunktionsstörungen
- akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.4)
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, z. B. Serum-Kreatinin > 135 µmol/l bei Männern und > 110 µmol/l bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie:
 - Dehydratation
 - schwere Infektionen
 - Schock
 - intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4)
 - Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber ernste metabolische Komplikation, die aufgrund einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Metformin-Therapie wurden primär bei diabetischen Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte reduziert werden, indem auch sonstige Risikofaktoren für ihr Auftreten wie schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und jegliche mit Hypoxie einhergehende Zustände überprüft werden.

Diagnose:

Kennzeichnend für eine Laktatazidose sind azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie mit nachfolgendem Koma. Diagnosesichernde Laborbefunde sind verringerter Blut-pH, Plasmalaktat-Konzentrationen über 5 mmol/l sowie eine Zunahme der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Verdacht auf eine metabolische Azidose sollte die Therapie mit dem Arzneimittel abgesetzt und der Patient stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Da die Ausscheidung von Metformin über die Nieren erfolgt, sollten die Serum-Kreatininspiegel regelmäßig kontrolliert werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serum-Kreatininspiegel an der Obergrenze des Normbereiches liegt, und bei älteren Patienten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist daher in Situationen geboten, die eine Störung der Nierenfunktion bewirken können, z. B. bei Beginn einer blutdrucksenkenden oder diuretischen Therapie oder wenn eine Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) eingeleitet wird.

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können eine Flüssigkeitsretention verursachen, durch die Anzeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz verschlimmert oder ausgelöst werden können. Rosiglitazon kann zu einer dosisabhängigen Flüssigkeitsretention führen. Der mögliche Beitrag der Flüssigkeitsretention zur Gewichtszunahme sollte im Einzelfall bewertet werden, da eine schnelle und übermäßige Gewichtszunahme sehr selten als Zeichen einer Flüssigkeitsretention berichtet wurde. Alle Patienten, besonders diejenigen, die gleichzeitig mit Insulin oder auch mit Sulfonylharnstoffen therapiert werden, die ein Risiko für Herzinsuffizienz oder eine verminderte kardiale Leistungsreserve haben, sollten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention, einschließlich einer Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz beobachtet werden. AVANDAMET muss abgesetzt werden, wenn eine Verschlechterung der kardialen Funktion auftritt.

Die Anwendung von AVANDAMET in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin kann mit einem erhöhten Risiko einer Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Entscheidung, AVANDAMET in einer Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff zu verabreichen, sollten auch alternative Therapien erwogen werden. Es wird eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, wenn AVANDAMET in Kombination mit Insulin oder auch mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird.

Häufiger berichtet wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Krankheitsgeschichte; Ödeme und Herzinsuffizienz traten auch häufiger auf bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten über 75 Jahren ist Vorsicht geboten aufgrund von begrenzten Erfahrungen in dieser Altersgruppe. Da NSAR, Insulin und Rosiglitazon alle zu einer Flüssigkeitsretention führen können, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko einer Ödembildung erhöhen.

Kombination mit Insulin

In klinischen Prüfungen ist eine erhöhte Inzidenz an Herzinsuffizienz beobachtet worden, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde. Insulin und Rosiglitazon stehen beide mit Flüssigkeitsretention in Zusammenhang, eine gleichzeitige Anwendung könnte das Risiko von Ödemen und einer ischämischen Herzerkrankung erhöhen. Insulin sollte nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung zusätzlich zu einer bestehenden Rosiglitazontherapie angewendet werden.

Myokardiale Ischämie

Eine retrospektive Analyse von Daten aus 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien zeigte, dass die Behandlung mit Rosiglitazon mit einem erhöhten Risiko von myokardialen ischämischen Ereignissen verbunden sein könnte. Allerdings sind die verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko kardialer Ischämien in ihrer Gesamtheit nicht eindeutig (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen begrenzte klinische Daten bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung und/oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vor. Deshalb wird, als Vorsichtsmaßnahme, die Anwendung von Rosiglitazon bei diesen Patienten nicht empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Symptomen einer myokardialen Ischämie.

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde nicht im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Anbetracht des Risikos, dass diese Patienten eine Herzinsuffizienz entwickeln, sollte eine Therapie nicht bei Patienten begonnen werden, die ein akutes koronares Ereignis haben und während einer akuten Phase sollte Rosiglitazon abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überwachung der Leberfunktion

Nach der Markteinführung von Rosiglitazon wurde in Anwendungsbeobachtungen über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten ($\text{ALT} > \text{das } 2,5\text{fache der oberen Grenze des Normbereiches}$) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit AVANDAMET und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die AVANDAMET-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzymspiegel ($\text{ALT} > \text{das } 2,5\text{fache der oberen Grenze des Normbereiches}$) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Lebererkrankung nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der AVANDAMET-Therapie auf mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normbereiches ansteigen, sollen die Leberenzymspiegel so bald wie möglich erneut bestimmt werden. Wenn die ALT-Spiegel auf mehr als dem Dreifachen der oberen Normgrenze verbleiben, ist die Behandlung zu beenden. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die eine Funktionsstörung der Leber vermuten lassen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Urin, müssen die Leberenzyme überprüft werden. Die Entscheidung darüber, ob die Behandlung des Patienten mit AVANDAMET fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Wenn ein Ikterus beobachtet wird, ist die Therapie zu beenden.

Augenerkrankungen

Nach Markteinführung wurde über erstmaliges Auftreten oder eine Verschlechterung eines Diabetes-bedingten Makulaödems mit verminderter Sehschärfe in Zusammenhang mit Thiazolidindion-Derivaten, einschließlich Rosiglitazon, berichtet. Viele dieser Patienten berichteten über gleichzeitig auftretende periphere Ödeme. Es ist unklar, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Rosiglitazon und dem Makulaödem gibt. Die behandelnden Ärzte sollten jedoch die Möglichkeit eines Makulaödems in Betracht ziehen, wenn Patienten über Beeinträchtigungen in der Sehschärfe berichten. Eine Überweisung an einen Augenarzt sollte in diesem Fall erwogen werden.

Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Rosiglitazon wurde eine dosisabhängige Zunahme des Körpergewichtes nachgewiesen, die in Kombination mit Insulin noch verstärkt wurde. Das Körpergewicht sollte

deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzversagen einhergehen könnte.

Anämie

Die Behandlung mit Rosiglitazon ist mit einer dosisabhängigen Abnahme der Hämoglobinwerte verbunden. Bei Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten vor Behandlungsbeginn besteht während der Behandlung mit AVANDAMET ein erhöhtes Risiko einer Anämie.

Hypoglykämie

Bei Patienten, die AVANDAMET in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin erhalten, besteht das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten und eine Dosisreduktion der gleichzeitig verabreichten Medikation kann daher erforderlich sein.

Operationen

Da AVANDAMET Metforminhydrochlorid enthält, sollte die Therapie 48 Stunden vor einem elektiven Eingriff unter Vollnarkose abgesetzt und in der Regel frühestens 48 Stunden postoperativ wieder fortgesetzt werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen kann zu einer Niereninsuffizienz führen. Da AVANDAMET den Wirkstoff Metformin enthält, sollte es vor oder zum Zeitpunkt einer solchen Untersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach wieder fortgesetzt werden, allerdings nur, wenn die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Knochenerkrankungen

Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Frakturen trat in den oberen und distalen unteren Extremitäten auf. Bei Frauen wurde diese erhöhte Häufigkeit nach einem Jahr der Behandlung festgestellt und blieb während der Langzeitbehandlung bestehen. Das Frakturrisiko sollte bei Patienten, besonders bei Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt werden, berücksichtigt werden.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

In klinischen Studien wurden prämenopausale Frauen mit Rosiglitazon behandelt. Obwohl in präklinischen Studien ein hormonelles Ungleichgewicht beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), wurden keine signifikanten unerwünschten Wirkungen, die mit Menstruationsstörungen einhergingen, beobachtet. Als eine Folge der verbesserten Insulin-Empfindlichkeit kann bei durch Insulin-Resistenz anovulatorischen Patientinnen wieder eine Ovulation ausgelöst werden. Patientinnen sollten sich des Risikos einer Schwangerschaft bewusst sein (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte AVANDAMET mit Vorsicht angewendet werden aufgrund der Wirkung auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus sollte AVANDAMET bei gleichzeitiger Gabe von kationischen Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), mit Vorsicht angewendet werden aufgrund der Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin (siehe Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerkontrolle sollte engmaschig durchgeführt werden. Eine Anpassung der AVANDAMET-Dosierung innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden.

Alle Patienten sollten ihre Diät mit einer regelmäßig über den Tag verteilten Kohlenhydratzufuhr einhalten. Übergewichtige Patienten sollten ihre Reduktionsdiät fortsetzen.

Die üblichen Labortests zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.

AVANDAMET Tabletten enthalten Lactose und dürfen daher bei Patienten mit seltener hereditärer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine eigenen Interaktionsstudien mit AVANDAMET durchgeführt, jedoch hat die gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe im Rahmen klinischer Studien und auf breiter Basis in der klinischen Praxis zu keinen unerwarteten Wechselwirkungen geführt. Die folgenden Angaben entsprechen dem Stand der Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen (Rosiglitazon und Metformin).

Bei akuter Alkoholintoxikation (besonders nach Fasten, bei Mangelernährung oder Leberinsuffizienz) besteht aufgrund des in AVANDAMET enthaltenen Wirkstoffs Metformin ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollten Alkohol und alkoholhaltige Arzneimittel gemieden werden.

Kationische Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können mit Metformin aufgrund ihrer Konkurrenz um die allgemeinen renalen tubulären Transportsysteme interagieren. Eine Studie mit sieben gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Gabe von 400 mg Cimetidin 2-mal täglich die systemische Exposition (AUC) von Metformin um 50% und C_{max} um 81% steigert. Daher sollte eine enge Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Dosisanpassung innerhalb der empfohlenen Dosierung erfolgen sowie auch eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien ergaben, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 und nur in einem geringen Ausmaß durch CYP2C9 metabolisiert wird.

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um das Zweifache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Rosiglitazondosierung erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Rifampicin (einem CYP2C8-Induktor) resultierte in der Senkung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um 66%. Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) ebenfalls die Verfügbarkeit von Rosiglitazon beeinflussen. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C9-Substraten oder -Inhibitoren sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Gabe von Rosiglitazon mit den oralen Antidiabetika Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet nach der gleichzeitigen Gabe von Rosiglitazon und Digoxin, dem CYP2C9-Substrat Warfarin oder den CYP3A4-Substraten Nifedipin, Ethinylestradiol oder Norethisteron.

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann zu Niereninsuffizienz führen, wodurch es zur Kumulation von Metformin und dem Risiko einer Laktatazidose kommen kann. Daher sollte Metformin vor oder zum Zeitpunkt einer Kontrastuntersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach wieder fortgesetzt werden, allerdings nur dann, wenn die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Glucocorticoide (systemisch und lokal gegeben), Beta-2-Sympathomimetika und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte informiert werden und, insbesondere zu Beginn einer solchen Behandlung, sollte der Blutzucker häufiger kontrolliert werden. Falls erforderlich, ist die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit dem anderen Arzneimittel anzupassen.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, ist die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit einem solchen Arzneimittel anzupassen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für AVANDAMET liegen keine präklinischen oder klinischen Daten zur Exposition in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor.

Es wurde berichtet, dass Rosiglitazon die Plazenta passiert und im Gewebe des Fötus nachweisbar ist.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Rosiglitazon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollte AVANDAMET während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei Schwangerschaftswunsch einer Patientin oder eingetretener Schwangerschaft sollte die Behandlung mit AVANDAMET beendet werden, es sei denn, dass der erwartete Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Sowohl Rosiglitazon als auch Metformin wurden in der Milch von Versuchstieren gefunden. Es ist nicht bekannt, ob es beim Stillen zu einer Arzneimittelexposition des Säuglings kommt. Daher darf AVANDAMET bei Frauen in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AVANDAMET hat keinen oder einen lediglich vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen für die beiden Einzelkomponenten von AVANDAMET aufgeführt. Eine Nebenwirkung der Fixkombination wird nur dann aufgeführt, wenn sie nicht bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe von AVANDAMET beobachtet wurde oder wenn sie häufiger aufgetreten ist als bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe.

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten. Die Häufigkeitsangaben basieren auf klinischen Studien und spiegeln möglicherweise nicht die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wider, die in der normalen klinischen Praxis auftreten. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

AVANDAMET

Daten aus Doppelblindstudien bestätigen, dass das Sicherheitsprofil der gleichzeitigen Anwendung von Rosiglitazon und Metformin dem kombinierten Nebenwirkungsprofil der beiden Medikamente

ähnlich ist. Die begrenzten Daten zu AVANDAMET entsprechen ebenfalls diesem kombinierten Nebenwirkungsprofil.

Daten aus klinischen Studien (Hinzufügen von Insulin zu einer bestehenden AVANDAMET-Therapie)

In einer einzigen Studie (n=322), in der Patienten mit einer bestehenden AVANDAMET-Therapie zusätzlich Insulin erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet, außer jenen, die entweder bereits für AVANDAMET oder Kombinationstherapien mit Rosiglitazon bekannt sind. Das Risiko von Nebenwirkungen, die mit einer Flüssigkeitsretention in Zusammenhang stehen, und einer Hypoglykämie ist jedoch erhöht, wenn AVANDAMET in Kombination mit Insulin angewendet wird.

Rosiglitazon

Daten aus klinischen Studien

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten.

Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die von mehr als 5.000 mit Rosiglitazon behandelten Patienten aus klinischen Studien ermittelt wurden. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen in der Tabelle in absteigender Häufigkeit für die Rosiglitazon-Monotherapie dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Rosiglitazon ermittelt

Nebenwirkungen	Häufigkeiten der Nebenwirkungen getrennt nach Behandlungsschema		
	Rosiglitazon-Monotherapie	Rosiglitazon mit Metformin	Rosiglitazon mit Metformin und Sulfonylharnstoff
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig
Granulozytopenie			Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig		
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig		
Hypoglykämie		Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel*		Häufig	
Kopfschmerzen*			Häufig
Herzerkrankungen			
Herzinsuffizienz ²		Häufig	Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig	
Myalgie*			Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödeme	Häufig	Häufig	Sehr häufig

* Die Häufigkeit für das Auftreten dieser Ereignisse wurde in den Placebogruppen der klinischen Studien als „häufig“ klassifiziert.

¹ Hypercholesterinämie wurde bei bis zu 5,3% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten berichtet (orale Monotherapie, Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie). Die Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels war mit einer Erhöhung sowohl des LDL-Cholesterins als auch des HDL-Cholesterins verbunden, wobei das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterin aber unverändert blieb oder sich in Langzeitstudien verbesserte. Insgesamt waren diese Anstiege im Allgemeinen leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Therapieabbruch.

² Herzinsuffizienz wurde häufiger beobachtet, wenn Rosiglitazon bestehenden Behandlungsschemata mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (entweder als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie) und schien häufiger bei einer Tagesdosis von 8 mg Rosiglitazon als mit 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz lag bei der oralen Dreifach-Kombinationstherapie bei der wichtigsten Doppelblindstudie bei 1,4%, verglichen mit 0,4% bei der oralen Zweifach-Kombinationstherapie von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz in Kombination mit Insulin (wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde) lag bei 2,4%, bei Insulin allein bei 1,1%. Darüber hinaus hat bei

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der NYHA Klassen I bis II eine placebokontrollierte Ein-Jahresstudie eine Verschlechterung oder mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei 6,4% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten gezeigt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 3,5%.

³ In einer retrospektiven Datenanalyse von 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien war die Gesamtinzidenz von Ereignissen, die typischerweise in Verbindung mit kardialer Ischämie auftreten, höher bei Behandlungsschemata mit Rosiglitazon (2,00%) gegenüber einer Kombination von aktiven Kontrollen und Placebo (1,53%) (relatives Risiko [HR] 1,30 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,004 – 1,69]). Dieses Risiko war höher, wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde oder wenn die Patienten wegen einer bekannten ischämischen Herzerkrankung Nitrate einnahmen. Bei einer Aktualisierung zu dieser retrospektiven Analyse, bei der 10 weitere Studien eingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien erfüllten, aber zur Zeit der ursprünglichen Auswertung noch nicht verfügbar waren, unterschied sich die Gesamtrate an Ereignissen, die typischerweise mit kardialer Ischämie verbunden sind, nicht statistisch signifikant zwischen den Rosiglitazon-Regimen (2,21 %) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsregimen (2,08 %) [HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)]. In einer prospektiven kardiovaskulären Outcome-Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre) waren die primären Endpunktereignisse von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisation zwischen Rosiglitazon und den aktiven Vergleichssubstanzen ähnlich [HR 0,99 (95 % KI 0,85 – 1,16)]. In zwei weiteren, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, klinischen Langzeitstudien (9.620 Patienten, Studiendauer bei jeder Studie > 3 Jahre), in denen Rosiglitazon mit anderen zugelassenen oralen Antidiabetika oder Placebo verglichen wurde, konnte das potenzielle Risiko einer kardialen Ischämie weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. In ihrer Gesamtheit lassen die verfügbaren Daten keinen eindeutigen Schluss hinsichtlich des Risikos für eine kardiale Ischämie zu.

⁴ Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere bei den weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten. In einer Monotherapiestudie war die Inzidenz bei den Frauen unter Rosiglitazon 9,3% (2,7 Patienten pro 100 Patientenjahre) verglichen mit 5,1% (1,5 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Metformin oder 3,5% (1,3 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Glibenclamid. In einer weiteren Langzeitstudie fand sich eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen für Patienten in der kombinierten Rosiglitazon-Gruppe verglichen zur aktiven Kontrolle [8,3% vs 5,3%, Risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 – 1,97)]. Das Risiko einer Fraktur scheint bei Frauen im Vergleich zur Kontrolle [11,5% vs 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 – 2,41)] höher zu sein als bei Männern im Vergleich zur Kontrolle [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 – 1,77)]. Zusätzliche Daten sind nötig, um feststellen zu können, ob ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Männern nach einem längeren Follow-up vorliegt. Die Mehrzahl der Frakturen wurde für die oberen Extremitäten und für die distalen unteren Extremitäten berichtet (Siehe Abschnitt 4.4).

In doppelblinden klinischen Studien mit Rosiglitazon trat eine Erhöhung der ALT auf über den dreifachen Wert der Obergrenze des Normbereiches gleich häufig auf wie unter Placebo (0,2%) und seltener als bei den wirksamen Vergleichssubstanzen (0,5% Metformin/Sulfonylharnstoffe). Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen in Bezug auf das hepatobiliäre System war bei allen Behandlungsgruppen < 1,5% und ähnlich wie der bei Placebo.

Daten nach Markteinführung

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien identifiziert wurden, werden in Tabelle 2 Nebenwirkungen angegeben, die nach der Markteinführung von Rosiglitazon ermittelt wurden.

Tabelle 2: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Schnelle und übermäßige Gewichtszunahme	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	
Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten
Augenerkrankungen	
Makulaödem	Selten
Herzerkrankungen	
Herzinsuffizienz/Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion (v. a. erhöhte Transaminasen) ⁵	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Erkrankungen des Immunsystems)	
Angioödem	Sehr selten
Hautreaktionen (z. B. Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag)	Sehr selten

⁵ Es wurde über seltene Fälle von erhöhten Leberenzymwerten und hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde über einen tödlichen Verlauf berichtet.

Metformin

Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung

Tabelle 3 gibt die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit an. Die Häufigkeiten basieren auf den Informationen, die aus der Fachinformation für Metformin in der EU erhältlich sind.

Tabelle 3: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Symptome ⁶	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Laktatazidose	Sehr selten
Vitamin-B12-Mangel ⁷	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Metallischer Geschmack	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberfunktionsstörungen	Sehr selten
Hepatitis	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria	Sehr selten
Erythem	Sehr selten
Pruritus	Sehr selten

⁶ Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten zu Therapiebeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab.

⁷ Eine Langzeittherapie mit Metformin wurde in Zusammenhang mit einer Verringerung der Resorption von Vitamin-B12 gebracht, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastäre Anämie).

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von AVANDAMET liegen keine Daten vor.

Begrenzte Daten liegen zur Überdosierung von Rosiglitazon beim Menschen vor. In klinischen Studien an Freiwilligen wurde Rosiglitazon in oralen Einzeldosen von bis zu 20 mg gegeben und wurde gut vertragen.

Durch eine hohe Überdosis von Metformin (bzw. bei gegebenem Laktatazidoserisiko) kann es zu einer Laktatazidose kommen, die ein medizinischer Notfall ist und eine Behandlung in einem Krankenhaus erfordert.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die je nach klinischem Zustand des Patienten geeigneten unterstützenden Maßnahmen einzuleiten. Die effektivste Maßnahme zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse, allerdings kann Rosiglitazon aufgrund seiner hohen Eiweißbindung nicht durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD03.

In AVANDAMET sind zwei Antidiabetika mit einander ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus miteinander kombiniert: das zur Klasse der Thiazolidindione gehörende Rosiglitazonmaleat und das zur Klasse der Biguanide gehörende Metforminhydrochlorid.

Thiazolidindione wirken primär über die Verringerung der Insulin-Resistenz, Biguanide über die Senkung der endogenen hepatischen Glucosebildung.

Rosiglitazon

Rosiglitazon ist ein selektiver Agonist am nukleären PPAR γ -Rezeptor (peroxisome proliferator activated receptor gamma) und gehört zur Klasse der Thiazolidindione der antidiabetisch wirkenden Arzneimittel. Es senkt den Blutzucker durch Verringerung der Insulin-Resistenz am Fettgewebe, an der Skelettmuskulatur und an der Leber.

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in einigen Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus bewahrte Rosiglitazon außerdem die Funktion der β -Zellen, was sich an der erhöhten Masse und dem Insulin-Gehalt der Pankreasinselzellen zeigte, und verhinderte die Entwicklung einer manifesten Hyperglykämie. Rosiglitazon stimulierte nicht die pankreatische Insulin-Sekretion und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (ein Para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte im Glucosetoleranz-Test an adipösen Mäusen eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig geklärt.

In klinischen Studien setzte die Blutzucker-senkende Wirkung von Rosiglitazon allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des Nüchtern-Blutzuckers (FPG) nach ungefähr 8 Wochen der Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ist verknüpft mit einer Reduktion sowohl des Nüchtern-Blutzuckers als auch des postprandialen Blutzuckers.

Rosiglitazon war mit Gewichtszunahmen verbunden. In Studien zum Pathomechanismus wurde gezeigt, dass die Gewichtszunahme vorwiegend durch vermehrtes subkutanen Fett bedingt ist, wobei viszerales und intrahepatisches Fett vermindert wird.

In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus verringerte Rosiglitazon in Kombination mit Metformin die Insulin-Resistenz und verbesserte die pankreatische β -Zellfunktion. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle war ebenfalls mit einer signifikanten Senkung der freien Fettsäuren verbunden. Als eine Konsequenz der unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen hatte die Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff-Derivat oder mit Metformin synergistische Effekte auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

In Studien mit einer maximalen Dauer von drei Jahren zeigte Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe bei der Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin eine anhaltende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (FPG und HbA1c). Ein stärkerer Blutzucker-senkender Effekt wurde bei übergewichtigen Patienten beobachtet. Eine Outcome-Studie mit Rosiglitazon ist nicht abgeschlossen, daher sind die langfristigen Vorteile einer verbesserten Blutzuckerkontrolle durch Rosiglitazon nicht belegt.

Es wurde eine 24-wöchige, aktiv-kontrollierte klinische Studie mit 197 Kindern (im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus durchgeführt (Rosiglitazon bis zu 8 mg täglich oder Metformin bis zu 2000 mg täglich). Eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c Wertes verglichen mit dem Ausgangswert wurde nur in der Metformin-Gruppe erreicht. Rosiglitazon verfehlte den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegen Metformin. Nach Behandlung mit Rosiglitazon wurden keine neuen Sicherheitsrisiken bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Typ-2-Diabetes mellitus-Patienten gefunden. Es liegen keine Langzeit-Wirksamkeitsdaten oder -Sicherheitsdaten für Kinder vor.

ADOPT („A Diabetes Outcome Progression Trial“) war eine multizentrische, doppel-blinde, kontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Jahren (mittlere Behandlungsdauer 4 Jahre), in der bei 4.351 medikamentös nicht-vorbehandelten Patienten mit kürzlich (≤ 3 Jahre)

diagnostiziertem Typ-2-Diabetes Rosiglitazon in einer Dosierung von 4 bis 8 mg/Tag mit Metformin (500 mg bis 2.000 mg/Tag) und Glibenclamid (2,5 bis 15 mg/Tag) verglichen wurde. Während des Studienverlaufes (bis zu einer Behandlungsdauer von 72 Monaten) reduzierte die Behandlung mit Rosiglitazon signifikant das Risiko des Versagens einer Monotherapie (Nüchternblutzucker > 10,0 mmol/l bzw. > 180 mg/dl) um 63% verglichen mit Glibenclamid (relatives Risiko 0,37; Konfidenzintervall 0,30 bis 0,45) und um 32% verglichen mit Metformin (relatives Risiko 0,68; Konfidenzintervall 0,55 bis 0,85). Dies entspricht einer kumulierten Häufigkeit eines Therapieversagens von 10,3% für Rosiglitazon, 14,8% für Metformin und 23,3% für mit Glibenclamid behandelte Patienten. Insgesamt schieden 43% der Patienten aus der Rosiglitazon-Gruppe, 47% aus der Glibenclamid-Gruppe und 42% aus der Metformin-Gruppe aus Gründen aus, die nicht mit einem Therapieversagen verbunden waren. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die Progression der Erkrankung oder auf mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Ereignisse wurden nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie waren die beobachteten Nebenwirkungen konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil für jede der Behandlungsmethoden, einschließlich einer anhaltenden Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Bei Frauen wurde während der Einnahme von Rosiglitazon zusätzlich eine erhöhte Anzahl von Knochenfrakturen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die RECORD-Studie (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) war eine große (4.447 Patienten), offene, prospektive, kontrollierte Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre), bei der Patienten mit Typ-II-Diabetes, der mit Metformin oder Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt war, für eine zusätzliche Gabe von Rosiglitazon oder Metformin oder Sulfonylharnstoff randomisiert wurden. Die mittlere Dauer des Diabetes bei diesen Patienten betrug ca. 7 Jahre. Der adjudizierte primäre Endpunkt war eine kardiovaskuläre Hospitalisation (einschließlich einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod. Die mittleren Dosen zum Ende der randomisierten Behandlung sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Randomisierte Behandlung†	Mittlere (SD) Dosis zum Ende der randomisierten Behandlung
Rosiglitazon (plus entweder Sulfonylharnstoff oder Metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulphonylharnstoff (Basistherapie Metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (Basistherapie Sulphonylharnstoff)	1995,5 (682,6) mg

* Ähnliche wirksame Dosen (d. h. ca. die Hälfte der maximalen Dosis) für andere Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid).

† Patienten, die die gemäß Randomisierung vorgesehene Medikation in Kombination mit der richtigen Basistherapie eingenommen haben und bei denen auswertbare Daten vorlagen.

Für Rosiglitazon wurde kein Unterschied in der Anzahl der adjudizierten primären Endpunktereignisse (321/2.220) verglichen mit der aktiven Kontrolle (323/2.227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16) beobachtet und damit das vorab definierte Nicht-Unterlegenheits-Kriterium von 1,20 (p-Wert für Nicht-Unterlegenheit $p = 0,02$) erreicht. HR und KI für die sekundären Haupt-Endpunkte waren: Tod jeglicher Ursache (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulärer Tod (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akuter Myokardinfarkt (HR 1,14, KI 0,80-1,63) und Schlaganfall (HR 0,72, KI 0,49-1,06). In einer Substudie war nach 18 Monaten die duale Add-on-Therapie mit Rosiglitazon der Kombination von Sulfonylharnstoff plus Metformin hinsichtlich einer Senkung des HbA1c nicht unterlegen. In der Endauswertung nach 5 Jahren wurde während der Behandlung mit einer randomisierten Dual-Kombinationstherapie bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 0,14% beobachtet; im Gegensatz dazu kam es bei Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben worden war, zu einem Anstieg von 0,17% ($p < 0,0001$ für einen Unterschied in der Behandlung). Bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff gegeben worden war, wurde eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c von

0,24% beobachtet, im Vergleich zu einer Senkung des HbA1c von 0,10% bei Patienten, die Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff erhalten hatten ($p=0,0083$ für einen Unterschied in der Behandlung). Es gab einen signifikanten Anstieg an Herzinsuffizienzen (tödlich und nicht-tödlich), (HR 2,10, KI 1,35-3,27) und an Knochenfrakturen (Risk Ratio 1,57, KI 1,26-1,97) bei den Rosiglitazon enthaltenden Therapie-Schemata im Vergleich mit der aktiven Kontrollbehandlung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Insgesamt schieden 564 Patienten aus dem kardiovaskulären Follow-up aus, was einem Anteil von 12,3% der Rosiglitazon-Patienten und von 13% der Patienten im Kontrollarm entspricht. Dies entspricht 7,2% verlorener Patientenjahre für den kardiovaskulären Follow-up und 2,0% verlorener Patientenjahre für den Follow-up für den Tod jeglicher Ursache.

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer Wirkung und senkt sowohl die basale als auch die postprandiale Plasmaglukose. Es stimuliert die Insulin-Sekretion nicht und induziert daher keine Hypoglykämie.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

- Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion durch Hemmung der Gluconeogenese und Glykogenolyse,
- moderate Steigerung der Insulin-Sensitivität im Muskelgewebe, dadurch Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -utilisation,
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Beeinflussung der Glykogensynthetase. Metformin erhöht die Transportkapazität spezifischer Membran-Glucosetransporter (GLUT-1 und GLUT-4).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf die Glykämie eine günstige Wirkung auf den Lipidstoffwechsel. Dies wurde in kontrollierten mittel- bis langfristigen klinischen Studien mit therapeutischen Dosen nachgewiesen: Metformin senkt den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel sowie den Triglyzeridspiegel.

Die prospektive randomisierte Studie (UKPDS) lieferte den Langzeitbeleg für die intensive Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus. Die Analyse der Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten, die nach Versagen rein diätetischer Maßnahmen mit Metformin behandelt wurden, zeigte:

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos jeglicher diabetesbezogenen Komplikation in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) im Vergleich zu Diät alleine (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0023$, sowie im Vergleich zu den Gruppen mit kombinierter Monotherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivat und Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0034$
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos der diabetesbezogenen Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre $p=0,017$
- eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtmortalitätsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät alleine 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und gegenüber den kombinierten Sulfonylharnstoff-Derivat/Insulin-Monotherapiegruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$)
- eine signifikante Senkung des absoluten Myokardinfarktrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

AVANDAMET

Resorption

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Resorptionscharakteristika von Rosiglitazon und Metformin in der AVANDAMET-Tablette und denjenigen von Rosiglitazonmaleat- und Metforminhydrochlorid-Tabletten beobachtet.

Bei der Gabe von AVANDAMET an gesunde Freiwillige hatte die Einnahme einer Mahlzeit keinen Einfluss auf die AUC von Rosiglitazon oder Metformin. Postprandial waren $C_{\max}$ niedriger (22% Rosiglitazon und 15% Metformin) und $t_{\max}$ verzögert (um ca. 1,5 h bei Rosiglitazon und 0,5 h bei Metformin). Dieser Effekt der Mahlzeit wird nicht als klinisch signifikant betrachtet.

Die folgenden Angaben entsprechen den pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen in AVANDAMET enthaltenen Wirkstoffe:

Rosiglitazon

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon nach oraler Gabe sowohl einer 4 mg- als auch einer 8 mg-Dosis liegt bei ca. 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr 1 h nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrationen sind im therapeutischen Dosisbereich ungefähr proportional zur Dosis.

Die Gabe von Rosiglitazon mit der Nahrung führt zu keiner Veränderung in der Gesamtaufnahme (AUC), obwohl im Vergleich zu einer Nüchterngabe ein geringer Abfall von $C_{\max}$ (ca. 20 bis 28%) und eine Verzögerung von $t_{\max}$ (ca. 1,75 h) beobachtet wurden. Diese geringfügigen Veränderungen sind klinisch nicht signifikant. Es ist deshalb nicht notwendig, Rosiglitazon zu einer bestimmten Zeit in Beziehung zu den Mahlzeiten einzunehmen. Die Resorption von Rosiglitazon wird durch eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen nicht beeinflusst.

Verteilung

Bei gesunden Probanden beträgt das Verteilungsvolumen von Rosiglitazon ungefähr 14 l. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolisierung

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine Muttersubstanz unverändert ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glukuronsäure. Der Beitrag des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamtkomplexaktivität beim Menschen ist nicht vollständig aufgeklärt und eine Beteiligung des Hauptmetaboliten an der Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Dies führt jedoch nicht zu Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Zielgruppe oder spezielle Populationen, da Leberfunktionsstörungen eine Kontraindikation darstellen und in den klinischen Phase-III-Studien eine beträchtliche Anzahl an älteren Patienten sowie Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion eingeschlossen waren.

In-vitro-Studien zeigen, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 metabolisiert wird, mit geringer Beteiligung von CYP2C9.

Da es zu keiner signifikanten *in-vitro*-Hemmung von CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A oder 4A durch Rosiglitazon kommt, besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für signifikante metabolisierungsbedingte Wechselwirkungen mit Substanzen, die über diese P450-Enzyme metabolisiert werden. Rosiglitazon zeigte *in-vitro* eine mäßige Hemmung von CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) und eine geringe Hemmung von CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (siehe Abschnitt 4.5). Eine *in-vivo*-Interaktionsstudie mit Warfarin zeigte, dass Rosiglitazon *in-vivo* nicht mit CYP2C9-Substraten interagiert.

Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance von Rosiglitazon liegt bei ungefähr 3 l/h, die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rosiglitazon bei ungefähr 3 bis 4 h. Es gibt keine Anzeichen für eine unerwartete Akkumulation von Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Harn. Ungefähr zwei Drittel der Dosis werden auf diesem Weg ausgeschieden, während die Ausscheidung über die Fäzes ungefähr 25% der Dosis ausmacht. Es wird keine unveränderte Substanz in Harn oder Fäzes ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit der radioaktiv markierten Substanz lag bei ungefähr 130 h, was zeigt, dass die

Elimination der Metaboliten sehr langsam erfolgt. Bei wiederholter Gabe ist eine Akkumulation der Metaboliten im Plasma zu erwarten, speziell die des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat), für den eine achtfache Akkumulation angenommen wird.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht: Die pharmakokinetische Analyse einer gepoolten Population zeigte keine deutlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon zwischen Männern und Frauen.

Ältere Patienten: In einer pharmakokinetischen Analyse gepoolter Populationen hatte das Alter der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon.

Kinder und Jugendliche: Eine pharmakokinetische Analyse einer Population von 96 Kindern im Alter von 10 bis 18 Jahren und einem Gewicht von 35 bis 178 kg erbrachte ähnliche Durchschnittswerte für die scheinbare orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen. Der individuelle Wert der scheinbaren oralen Clearance lag bei Kindern im gleichen Bereich wie bei Erwachsenen. Die scheinbare orale Clearance schien unabhängig vom Alter zu sein, stieg jedoch mit dem Gewicht der Kinder an.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit Zirrhose und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) waren die $C_{\max}$ - und AUC-Werte für nicht gebundenes Rosiglitazon 2- bzw. 3fach höher als bei gesunden Personen. Die interindividuelle Variabilität war hoch, mit einer bis zu 7fachen Differenz in den AUC-Werten des nicht gebundenen Anteils zwischen den einzelnen Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Es gibt keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Nierenerkrankungen im Endstadium, die eine chronische Hämodialyse benötigen.

Metformin

Resorption

Nach der oralen Gabe von Metformin wird $t_{\max}$ in 2,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg-Tablette Metformin liegt bei gesunden Probanden bei ca. 50 bis 60%. Nach oraler Gabe betrug die in den Fäzes wieder aufgefundene, nicht resorbierte Fraktion 20 bis 30%.

Die Metformin-Resorption ist nach oraler Gabe saturierbar und unvollständig. Es wird eine nicht-lineare Pharmakokinetik der Metformin-Resorption angenommen. Bei den gebräuchlichen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 h erreicht und liegen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überschritten die maximalen Metformin-Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) selbst nach der Maximaldosis nicht den Wert von 4 µg/ml.

Die Resorption von Metformin wird durch die Einnahme einer Mahlzeit verringert und geringfügig verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg wurden eine um 40% niedrigere maximale Plasmakonzentration, eine Verringerung der AUC um 25% und eine Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 min beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Verringerung ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in Erythrozyten. Die Maximalkonzentration im Blut ist niedriger als im Plasma und wird ungefähr zeitgleich erreicht. Die Erythrozyten stellen höchstwahrscheinlich ein zweites Verteilungskompartiment dar. Das mittlere V_d liegt zwischen 63 und 276 l.

Metabolisierung

Metformin wird unverändert im Harn ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin von > 400 ml/min weist auf eine Elimination durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach oraler Gabe beträgt die offensichtliche terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zu der des Kreatinins herabgesetzt, so dass es zu einer längeren Eliminationshalbwertszeit und somit zu erhöhten Metformin-Konzentrationen im Plasma kommt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination der in AVANDAMET enthaltenen Produkte wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Rosiglitazon bzw. Metformin jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Rosiglitazon

Unerwünschte Effekte, die in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden und eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung haben, sind folgende: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, des ALT-Plasmaspiegels (nur beim Hund) und des Fettgewebes wurden ebenfalls beobachtet. Ähnliche Effekte wurden mit anderen Thiazolidindionen beobachtet.

In Reproduktionstoxizitäts-Studien war die Gabe von Rosiglitazon bei Ratten in der mittleren bis späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östrogen- und Progesteronsynthese und senkte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Auswirkungen auf den Östrus/menstruellen Zyklus und die Fertilität (siehe Abschnitt 4.4).

In einem Tiermodell für die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) erhöhte die Behandlung mit Rosiglitazon in der 200fach pharmakologisch wirksamen Dosis die Tumormenge im Dickdarm. Die Bedeutung dieses Befundes ist unbekannt. In *in-vitro*-Untersuchungen an menschlichen Kolonkarzinomzellen förderte Rosiglitazon jedoch deren Differenzierung und die Umkehr mutationsbedingter Veränderungen. Ferner war Rosiglitazon in einer Reihe von *in-vivo*- und *in-vitro*-Genotoxizitätsstudien nicht genotoxisch und es gab keine Hinweise für das Auftreten von Kolontumoren in den Kanzerogenitätsstudien mit Rosiglitazon an zwei Nagetierspezies.

Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium
Hypromellose (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose-Monohydrat
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Eisenoxid gelb (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blister (PVC/PVdC/Aluminium) Packungen mit 28, 56, 112, 336 (3 x 112) und 360 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 2003
Datum der letzten Verlängerung: 20. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 2 mg/500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Rosiglitazonmaleat) und 500 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 390 mg Metformin).

Sonstige Bestandteile

Jede Tablette enthält Lactose (etwa 11 mg).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blassrosafarbene Filmtabletten, auf der einen Seite mit „gsk“ und auf der anderen mit „2/500“ gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AVANDAMET ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten:

- deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- bei oraler Dreifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivaten bei Patienten, deren Blutzucker trotz oraler Zweifach-Kombinationstherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Derivat unzureichend eingestellt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die AVANDAMET-Therapie wird üblicherweise in der Dosierung 4 mg/Tag Rosiglitazon plus 2000 mg/Tag Metforminhydrochlorid eingeleitet.

Die Rosiglitazon-Dosis kann nach acht Wochen auf 8 mg/Tag erhöht werden, wenn eine bessere Blutzuckereinstellung erforderlich ist. Die empfohlene maximale Tagesdosis von AVANDAMET beträgt 8 mg Rosiglitazon plus 2000 mg Metforminhydrochlorid.

Die Gesamttagesdosis von AVANDAMET sollte in zwei separaten Dosen verabreicht werden.

Vor einer Umstellung der Behandlung des Patienten auf AVANDAMET kann eine Adjustierung der Rosiglitazon-Dosis (zusätzlich zur optimalen Metformin-Dosis) erwogen werden.

Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine direkte Umstellung von der Metformin-Monotherapie auf AVANDAMET erwogen werden.

Die Einnahme von AVANDAMET mit oder unmittelbar nach der Mahlzeit kann die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Symptome reduzieren.

Orale Dreifach-Kombinationstherapie (Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff-Derivat) (siehe Abschnitt 4.4)

- Patienten, die Metformin und ein Sulfonylharnstoff-Derivat erhalten: Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET mit einer Dosierung von 4 mg/Tag Rosiglitazon eingeleitet werden, wobei die Metformindosis die ersetzt, die bereits eingenommen wird. Eine Steigerung der Rosiglitazonkomponente auf 8 mg/Tag sollte vorsichtig erfolgen. Es sollte eine angemessene medizinische Untersuchung vorausgehen, um das Risiko für das Auftreten einer Flüssigkeitsretention einschätzen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Patienten, die eine orale Dreifach-Kombinationstherapie erhalten: Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET die Rosiglitazon- und Metformindosis ersetzen, die bereits eingenommen wird.

Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET zur Vereinfachung der Behandlung eingesetzt werden, um bei einer bestehenden oralen Zweifach- oder Dreifachtherapie gleichzeitig Rosiglitazon und Metformin zu ersetzen.

Ältere Patienten

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu einer verminderten Nierenfunktion neigen, sollte die Nierenfunktion bei älteren Patienten, die AVANDAMET einnehmen, regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

AVANDAMET darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder einer eingeschränkten Nierenfunktion, z. B. Serum-Kreatinin > 135 µmol/l bei Männern und > 110 µmol/l bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

AVANDAMET wird nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für diese Altersgruppe vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

AVANDAMET ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon, Metforminhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (New York Heart Association (NYHA) Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können, wie
 - Herz- oder respiratorische Insuffizienz
 - kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
 - Schock
- Leberfunktionsstörungen
- akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.4)
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, z. B. Serum-Kreatinin > 135 µmol/l bei Männern und > 110 µmol/l bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie:
 - Dehydratation
 - schwere Infektionen
 - Schock
 - intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4)
 - Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber ernste metabolische Komplikation, die aufgrund einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Metformin-Therapie wurden primär bei diabetischen Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte reduziert werden, indem auch sonstige Risikofaktoren für ihr Auftreten wie schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und jegliche mit Hypoxie einhergehende Zustände überprüft werden.

Diagnose:

Kennzeichnend für eine Laktatazidose sind azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie mit nachfolgendem Koma. Diagnosesichernde Laborbefunde sind verringerter Blut-pH, Plasmalaktat-Konzentrationen über 5 mmol/l sowie eine Zunahme der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Verdacht auf eine metabolische Azidose sollte die Therapie mit dem Arzneimittel abgesetzt und der Patient stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Da die Ausscheidung von Metformin über die Nieren erfolgt, sollten die Serum-Kreatininspiegel regelmäßig kontrolliert werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serum-Kreatininspiegel an der Obergrenze des Normbereiches liegt, und bei älteren Patienten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist daher in Situationen geboten, die eine Störung der Nierenfunktion bewirken können, z. B. bei Beginn einer blutdrucksenkenden oder diuretischen Therapie oder wenn eine Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) eingeleitet wird.

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können eine Flüssigkeitsretention verursachen, durch die Anzeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz verschlimmert oder ausgelöst werden können. Rosiglitazon kann zu einer dosisabhängigen Flüssigkeitsretention führen. Der mögliche Beitrag der Flüssigkeitsretention zur Gewichtszunahme sollte im Einzelfall bewertet werden, da eine schnelle und übermäßige Gewichtszunahme sehr selten als Zeichen einer Flüssigkeitsretention berichtet wurde. Alle Patienten, besonders diejenigen, die gleichzeitig mit Insulin oder auch mit Sulfonylharnstoffen therapiert werden, die ein Risiko für Herzinsuffizienz oder eine verminderte kardiale Leistungsreserve haben, sollten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention, einschließlich einer Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz beobachtet werden. AVANDAMET muss abgesetzt werden, wenn eine Verschlechterung der kardialen Funktion auftritt.

Die Anwendung von AVANDAMET in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin kann mit einem erhöhten Risiko einer Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Entscheidung, AVANDAMET in einer Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff zu verabreichen, sollten auch alternative Therapien erwogen werden. Es wird eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, wenn AVANDAMET in Kombination mit Insulin oder auch mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird.

Häufiger berichtet wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Krankheitsgeschichte; Ödeme und Herzinsuffizienz traten auch häufiger auf bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten über 75 Jahren ist Vorsicht geboten aufgrund von begrenzten Erfahrungen in dieser Altersgruppe. Da NSAR, Insulin und Rosiglitazon alle zu einer Flüssigkeitsretention führen können, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko einer Ödembildung erhöhen.

Kombination mit Insulin

In klinischen Prüfungen ist eine erhöhte Inzidenz an Herzinsuffizienz beobachtet worden, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde. Insulin und Rosiglitazon stehen beide mit Flüssigkeitsretention in Zusammenhang, eine gleichzeitige Anwendung könnte das Risiko von Ödemen und einer ischämischen Herzerkrankung erhöhen. Insulin sollte nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung zusätzlich zu einer bestehenden Rosiglitazontherapie angewendet werden.

Myokardiale Ischämie

Eine retrospektive Analyse von Daten aus 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien zeigte, dass die Behandlung mit Rosiglitazon mit einem erhöhten Risiko von myokardialen ischämischen Ereignissen verbunden sein könnte. Allerdings sind die verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko kardialer Ischämien in ihrer Gesamtheit nicht eindeutig (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen begrenzte klinische Daten bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung und/oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vor. Deshalb wird, als Vorsichtsmaßnahme, die Anwendung von Rosiglitazon bei diesen Patienten nicht empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Symptomen einer myokardialen Ischämie.

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde nicht im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Anbetracht des Risikos, dass diese Patienten eine Herzinsuffizienz entwickeln, sollte eine Therapie nicht bei Patienten begonnen werden, die ein akutes koronares Ereignis haben und während einer akuten Phase sollte Rosiglitazon abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überwachung der Leberfunktion

Nach der Markteinführung von Rosiglitazon wurde in Anwendungsbeobachtungen über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten ($\text{ALT} > \text{das } 2,5\text{-fache der oberen Grenze des Normbereiches}$) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit AVANDAMET und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die AVANDAMET-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzymspiegel ($\text{ALT} > \text{das } 2,5\text{-fache der oberen Grenze des Normbereiches}$) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Lebererkrankung nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der AVANDAMET-Therapie auf mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normbereiches ansteigen, sollen die Leberenzymspiegel so bald wie möglich erneut bestimmt werden. Wenn die ALT-Spiegel auf mehr als dem Dreifachen der oberen Normgrenze verbleiben, ist die Behandlung zu beenden. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die eine Funktionsstörung der Leber vermuten lassen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Urin, müssen die Leberenzyme überprüft werden. Die Entscheidung darüber, ob die Behandlung des Patienten mit AVANDAMET fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Wenn ein Ikterus beobachtet wird, ist die Therapie zu beenden.

Augenerkrankungen

Nach Markteinführung wurde über erstmaliges Auftreten oder eine Verschlechterung eines Diabetes-bedingten Makulaödems mit verminderter Sehschärfe in Zusammenhang mit Thiazolidindion-Derivaten, einschließlich Rosiglitazon, berichtet. Viele dieser Patienten berichteten über gleichzeitig auftretende periphere Ödeme. Es ist unklar, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Rosiglitazon und dem Makulaödem gibt. Die behandelnden Ärzte sollten jedoch die Möglichkeit eines Makulaödems in Betracht ziehen, wenn Patienten über Beeinträchtigungen in der Sehschärfe berichten. Eine Überweisung an einen Augenarzt sollte in diesem Fall erwogen werden.

Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Rosiglitazon wurde eine dosisabhängige Zunahme des Körpergewichtes nachgewiesen, die in Kombination mit Insulin noch verstärkt wurde. Das Körpergewicht sollte

deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzversagen einhergehen könnte.

Anämie

Die Behandlung mit Rosiglitazon ist mit einer dosisabhängigen Abnahme der Hämoglobinwerte verbunden. Bei Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten vor Behandlungsbeginn besteht während der Behandlung mit AVANDAMET ein erhöhtes Risiko einer Anämie.

Hypoglykämie

Bei Patienten, die AVANDAMET in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin erhalten, besteht das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten und eine Dosisreduktion der gleichzeitig verabreichten Medikation kann daher erforderlich sein.

Operationen

Da AVANDAMET Metforminhydrochlorid enthält, sollte die Therapie 48 Stunden vor einem elektiven Eingriff unter Vollnarkose abgesetzt und in der Regel frühestens 48 Stunden postoperativ wieder fortgesetzt werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen kann zu einer Niereninsuffizienz führen. Da AVANDAMET den Wirkstoff Metformin enthält, sollte es vor oder zum Zeitpunkt einer solchen Untersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach wieder fortgesetzt werden, allerdings nur, wenn die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Knochenerkrankungen

Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Frakturen trat in den oberen und distalen unteren Extremitäten auf. Bei Frauen wurde diese erhöhte Häufigkeit nach einem Jahr der Behandlung festgestellt und blieb während der Langzeitbehandlung bestehen. Das Frakturrisiko sollte bei Patienten, besonders bei Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt werden, berücksichtigt werden.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

In klinischen Studien wurden prämenopausale Frauen mit Rosiglitazon behandelt. Obwohl in präklinischen Studien ein hormonelles Ungleichgewicht beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), wurden keine signifikanten unerwünschten Wirkungen, die mit Menstruationsstörungen einhergingen, beobachtet. Als eine Folge der verbesserten Insulin-Empfindlichkeit kann bei durch Insulin-Resistenz anovulatorischen Patientinnen wieder eine Ovulation ausgelöst werden. Patientinnen sollten sich des Risikos einer Schwangerschaft bewusst sein (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte AVANDAMET mit Vorsicht angewendet werden aufgrund der Wirkung auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus sollte AVANDAMET bei gleichzeitiger Gabe von kationischen Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), mit Vorsicht angewendet werden aufgrund der Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin (siehe Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerkontrolle sollte engmaschig durchgeführt werden. Eine Anpassung der AVANDAMET-Dosierung innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden.

Alle Patienten sollten ihre Diät mit einer regelmäßig über den Tag verteilten Kohlenhydratzufuhr einhalten. Übergewichtige Patienten sollten ihre Reduktionsdiät fortsetzen.

Die üblichen Labortests zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.

AVANDAMET Tabletten enthalten Lactose und dürfen daher bei Patienten mit seltener hereditärer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine eigenen Interaktionsstudien mit AVANDAMET durchgeführt, jedoch hat die gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe im Rahmen klinischer Studien und auf breiter Basis in der klinischen Praxis zu keinen unerwarteten Wechselwirkungen geführt. Die folgenden Angaben entsprechen dem Stand der Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen (Rosiglitazon und Metformin).

Bei akuter Alkoholintoxikation (besonders nach Fasten, bei Mangelernährung oder Leberinsuffizienz) besteht aufgrund des in AVANDAMET enthaltenen Wirkstoffs Metformin ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollten Alkohol und alkoholhaltige Arzneimittel gemieden werden.

Kationische Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können mit Metformin aufgrund ihrer Konkurrenz um die allgemeinen renalen tubulären Transportsysteme interagieren. Eine Studie mit sieben gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Gabe von 400 mg Cimetidin 2-mal täglich die systemische Exposition (AUC) von Metformin um 50% und C_{max} um 81% steigert. Daher sollte eine enge Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Dosisanpassung innerhalb der empfohlenen Dosierung erfolgen sowie auch eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien ergaben, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 und nur in einem geringen Ausmaß durch CYP2C9 metabolisiert wird.

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um das Zweifache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Rosiglitazondosierung erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Rifampicin (einem CYP2C8-Induktor) resultierte in der Senkung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um 66%. Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) ebenfalls die Verfügbarkeit von Rosiglitazon beeinflussen. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C9-Substraten oder -Inhibitoren sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Gabe von Rosiglitazon mit den oralen Antidiabetika Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet nach der gleichzeitigen Gabe von Rosiglitazon und Digoxin, dem CYP2C9-Substrat Warfarin oder den CYP3A4-Substraten Nifedipin, Ethinylestradiol oder Norethisteron.

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann zu Niereninsuffizienz führen, wodurch es zur Kumulation von Metformin und dem Risiko einer Laktatazidose kommen kann. Daher sollte Metformin vor oder zum Zeitpunkt einer Kontrastuntersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach wieder fortgesetzt werden, allerdings nur dann, wenn die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Glucocorticoide (systemisch und lokal gegeben), Beta-2-Sympathomimetika und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte informiert werden und, insbesondere zu Beginn einer solchen Behandlung, sollte der Blutzucker häufiger kontrolliert werden. Falls erforderlich, ist die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit dem anderen Arzneimittel anzupassen.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, ist die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit einem solchen Arzneimittel anzupassen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für AVANDAMET liegen keine präklinischen oder klinischen Daten zur Exposition in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor.

Es wurde berichtet, dass Rosiglitazon die Plazenta passiert und im Gewebe des Fötus nachweisbar ist.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Rosiglitazon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollte AVANDAMET während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei Schwangerschaftswunsch einer Patientin oder eingetretener Schwangerschaft sollte die Behandlung mit AVANDAMET beendet werden, es sei denn, dass der erwartete Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Sowohl Rosiglitazon als auch Metformin wurden in der Milch von Versuchstieren gefunden. Es ist nicht bekannt, ob es beim Stillen zu einer Arzneimittelexposition des Säuglings kommt. Daher darf AVANDAMET bei Frauen in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AVANDAMET hat keinen oder einen lediglich vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen für die beiden Einzelkomponenten von AVANDAMET aufgeführt. Eine Nebenwirkung der Fixkombination wird nur dann aufgeführt, wenn sie nicht bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe von AVANDAMET beobachtet wurde oder wenn sie häufiger aufgetreten ist als bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe.

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten. Die Häufigkeitsangaben basieren auf klinischen Studien und spiegeln möglicherweise nicht die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wider, die in der normalen klinischen Praxis auftreten. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

AVANDAMET

Daten aus Doppelblindstudien bestätigen, dass das Sicherheitsprofil der gleichzeitigen Anwendung von Rosiglitazon und Metformin dem kombinierten Nebenwirkungsprofil der beiden Medikamente

ähnlich ist. Die begrenzten Daten zu AVANDAMET entsprechen ebenfalls diesem kombinierten Nebenwirkungsprofil.

Daten aus klinischen Studien (Hinzufügen von Insulin zu einer bestehenden AVANDAMET-Therapie)

In einer einzigen Studie (n=322), in der Patienten mit einer bestehenden AVANDAMET-Therapie zusätzlich Insulin erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet, außer jenen, die entweder bereits für AVANDAMET oder Kombinationstherapien mit Rosiglitazon bekannt sind. Das Risiko von Nebenwirkungen, die mit einer Flüssigkeitsretention in Zusammenhang stehen, und einer Hypoglykämie ist jedoch erhöht, wenn AVANDAMET in Kombination mit Insulin angewendet wird.

Rosiglitazon

Daten aus klinischen Studien

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten.

Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die von mehr als 5.000 mit Rosiglitazon behandelten Patienten aus klinischen Studien ermittelt wurden. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen in der Tabelle in absteigender Häufigkeit für die Rosiglitazon-Monotherapie dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Rosiglitazon ermittelt

Nebenwirkungen	Häufigkeiten der Nebenwirkungen getrennt nach Behandlungsschema		
	Rosiglitazon-Monotherapie	Rosiglitazon mit Metformin	Rosiglitazon mit Metformin und Sulfonylharnstoff
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig
Granulozytopenie			Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig		
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig		
Hypoglykämie		Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel*		Häufig	
Kopfschmerzen*			Häufig
Herzerkrankungen			
Herzinsuffizienz ²		Häufig	Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig	
Myalgie*			Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödeme	Häufig	Häufig	Sehr häufig

* Die Häufigkeit für das Auftreten dieser Ereignisse wurde in den Placebogruppen der klinischen Studien als „häufig“ klassifiziert.

¹ Hypercholesterinämie wurde bei bis zu 5,3% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten berichtet (orale Monotherapie, Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie). Die Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels war mit einer Erhöhung sowohl des LDL-Cholesterins als auch des HDL-Cholesterins verbunden, wobei das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterin aber unverändert blieb oder sich in Langzeitstudien verbesserte. Insgesamt waren diese Anstiege im Allgemeinen leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Therapieabbruch.

² Herzinsuffizienz wurde häufiger beobachtet, wenn Rosiglitazon bestehenden Behandlungsschemata mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (entweder als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie) und schien häufiger bei einer Tagesdosis von 8 mg Rosiglitazon als mit 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz lag bei der oralen Dreifach-Kombinationstherapie bei der wichtigsten Doppelblindstudie bei 1,4%, verglichen mit 0,4% bei der oralen Zweifach-Kombinationstherapie von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz in Kombination mit Insulin (wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde) lag bei 2,4%, bei Insulin allein bei 1,1%. Darüber hinaus hat bei

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der NYHA Klassen I bis II eine placebokontrollierte Ein-Jahresstudie eine Verschlechterung oder mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei 6,4% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten gezeigt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 3,5%.

³ In einer retrospektiven Datenanalyse von 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien war die Gesamtinzidenz von Ereignissen, die typischerweise in Verbindung mit kardialer Ischämie auftreten, höher bei Behandlungsschemata mit Rosiglitazon (2,00%) gegenüber einer Kombination von aktiven Kontrollen und Placebo (1,53%) (relatives Risiko [HR] 1,30 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,004 – 1,69]). Dieses Risiko war höher, wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde oder wenn die Patienten wegen einer bekannten ischämischen Herzerkrankung Nitrate einnahmen. Bei einer Aktualisierung zu dieser retrospektiven Analyse, bei der 10 weitere Studien eingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien erfüllten, aber zur Zeit der ursprünglichen Auswertung noch nicht verfügbar waren, unterschied sich die Gesamtrate an Ereignissen, die typischerweise mit kardialer Ischämie verbunden sind, nicht statistisch signifikant zwischen den Rosiglitazon-Regimen (2,21 %) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsregimen (2,08 %) [HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)]. In einer prospektiven kardiovaskulären Outcome-Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre) waren die primären Endpunktereignisse von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisation zwischen Rosiglitazon und den aktiven Vergleichssubstanzen ähnlich [HR 0,99 (95 % KI 0,85 – 1,16)]. In zwei weiteren, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, klinischen Langzeitstudien (9.620 Patienten, Studiendauer bei jeder Studie > 3 Jahre), in denen Rosiglitazon mit anderen zugelassenen oralen Antidiabetika oder Placebo verglichen wurde, konnte das potenzielle Risiko einer kardialen Ischämie weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. In ihrer Gesamtheit lassen die verfügbaren Daten keinen eindeutigen Schluss hinsichtlich des Risikos für eine kardiale Ischämie zu.

⁴ Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere bei den weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten. In einer Monotherapiestudie war die Inzidenz bei den Frauen unter Rosiglitazon 9,3% (2,7 Patienten pro 100 Patientenjahre) verglichen mit 5,1% (1,5 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Metformin oder 3,5% (1,3 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Glibenclamid. In einer weiteren Langzeitstudie fand sich eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen für Patienten in der kombinierten Rosiglitazon-Gruppe verglichen zur aktiven Kontrolle [8,3% vs 5,3%, Risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 – 1,97)]. Das Risiko einer Fraktur scheint bei Frauen im Vergleich zur Kontrolle [11,5% vs 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 – 2,41)] höher zu sein als bei Männern im Vergleich zur Kontrolle [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 – 1,77)]. Zusätzliche Daten sind nötig, um feststellen zu können, ob ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Männern nach einem längeren Follow-up vorliegt. Die Mehrzahl der Frakturen wurde für die oberen Extremitäten und für die distalen unteren Extremitäten berichtet (Siehe Abschnitt 4.4).

In doppelblinden klinischen Studien mit Rosiglitazon trat eine Erhöhung der ALT auf über den dreifachen Wert der Obergrenze des Normbereiches gleich häufig auf wie unter Placebo (0,2%) und seltener als bei den wirksamen Vergleichssubstanzen (0,5% Metformin/Sulfonylharnstoffe). Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen in Bezug auf das hepatobiliäre System war bei allen Behandlungsgruppen < 1,5% und ähnlich wie der bei Placebo.

Daten nach Markteinführung

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien identifiziert wurden, werden in Tabelle 2 Nebenwirkungen angegeben, die nach der Markteinführung von Rosiglitazon ermittelt wurden.

Tabelle 2: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Schnelle und übermäßige Gewichtszunahme	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	
Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten
Augenerkrankungen	
Makulaödem	Selten
Herzerkrankungen	
Herzinsuffizienz/Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion (v. a. erhöhte Transaminasen) ⁵	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Erkrankungen des Immunsystems)	
Angioödem	Sehr selten
Hautreaktionen (z. B. Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag)	Sehr selten

⁵ Es wurde über seltene Fälle von erhöhten Leberenzymwerten und hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde über einen tödlichen Verlauf berichtet.

Metformin

Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung

Tabelle 3 gibt die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit an. Die Häufigkeiten basieren auf den Informationen, die aus der Fachinformation für Metformin in der EU erhältlich sind.

Tabelle 3: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Symptome ⁶	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Laktatazidose	Sehr selten
Vitamin-B12-Mangel ⁷	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Metallischer Geschmack	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberfunktionsstörungen	Sehr selten
Hepatitis	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria	Sehr selten
Erythem	Sehr selten
Pruritus	Sehr selten

⁶ Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten zu Therapiebeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab.

⁷ Eine Langzeittherapie mit Metformin wurde in Zusammenhang mit einer Verringerung der Resorption von Vitamin-B12 gebracht, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastäre Anämie).

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von AVANDAMET liegen keine Daten vor.

Begrenzte Daten liegen zur Überdosierung von Rosiglitazon beim Menschen vor. In klinischen Studien an Freiwilligen wurde Rosiglitazon in oralen Einzeldosen von bis zu 20 mg gegeben und wurde gut vertragen.

Durch eine hohe Überdosis von Metformin (bzw. bei gegebenem Laktatazidoserisiko) kann es zu einer Laktatazidose kommen, die ein medizinischer Notfall ist und eine Behandlung in einem Krankenhaus erfordert.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die je nach klinischem Zustand des Patienten geeigneten unterstützenden Maßnahmen einzuleiten. Die effektivste Maßnahme zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse, allerdings kann Rosiglitazon aufgrund seiner hohen Eiweißbindung nicht durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD03.

In AVANDAMET sind zwei Antidiabetika mit einander ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus miteinander kombiniert: das zur Klasse der Thiazolidindione gehörende Rosiglitazonmaleat und das zur Klasse der Biguanide gehörende Metforminhydrochlorid.

Thiazolidindione wirken primär über die Verringerung der Insulin-Resistenz, Biguanide über die Senkung der endogenen hepatischen Glucosebildung.

Rosiglitazon

Rosiglitazon ist ein selektiver Agonist am nukleären PPAR γ -Rezeptor (peroxisome proliferator activated receptor gamma) und gehört zur Klasse der Thiazolidindione der antidiabetisch wirkenden Arzneimittel. Es senkt den Blutzucker durch Verringerung der Insulin-Resistenz am Fettgewebe, an der Skelettmuskulatur und an der Leber.

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in einigen Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus bewahrte Rosiglitazon außerdem die Funktion der β -Zellen, was sich an der erhöhten Masse und dem Insulin-Gehalt der Pankreasinselzellen zeigte, und verhinderte die Entwicklung einer manifesten Hyperglykämie. Rosiglitazon stimulierte nicht die pankreatische Insulin-Sekretion und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (ein Para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte im Glucosetoleranz-Test an adipösen Mäusen eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig geklärt.

In klinischen Studien setzte die Blutzucker-senkende Wirkung von Rosiglitazon allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des Nüchtern-Blutzuckers (FPG) nach ungefähr 8 Wochen der Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ist verknüpft mit einer Reduktion sowohl des Nüchtern-Blutzuckers als auch des postprandialen Blutzuckers.

Rosiglitazon war mit Gewichtszunahmen verbunden. In Studien zum Pathomechanismus wurde gezeigt, dass die Gewichtszunahme vorwiegend durch vermehrtes subkutanen Fett bedingt ist, wobei viszerales und intrahepatisches Fett vermindert wird.

In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus verringerte Rosiglitazon in Kombination mit Metformin die Insulin-Resistenz und verbesserte die pankreatische β -Zellfunktion. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle war ebenfalls mit einer signifikanten Senkung der freien Fettsäuren verbunden. Als eine Konsequenz der unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen hatte die Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff-Derivat oder mit Metformin synergistische Effekte auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

In Studien mit einer maximalen Dauer von drei Jahren zeigte Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe bei der Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin eine anhaltende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (FPG und HbA1c). Ein stärkerer Blutzucker-senkender Effekt wurde bei übergewichtigen Patienten beobachtet. Eine Outcome-Studie mit Rosiglitazon ist nicht abgeschlossen, daher sind die langfristigen Vorteile einer verbesserten Blutzuckerkontrolle durch Rosiglitazon nicht belegt.

Es wurde eine 24-wöchige, aktiv-kontrollierte klinische Studie mit 197 Kindern (im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus durchgeführt (Rosiglitazon bis zu 8 mg täglich oder Metformin bis zu 2000 mg täglich). Eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c Wertes verglichen mit dem Ausgangswert wurde nur in der Metformin-Gruppe erreicht. Rosiglitazon verfehlte den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegen Metformin. Nach Behandlung mit Rosiglitazon wurden keine neuen Sicherheitsrisiken bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Typ-2-Diabetes mellitus-Patienten gefunden. Es liegen keine Langzeit-Wirksamkeitsdaten oder -Sicherheitsdaten für Kinder vor.

ADOPT („A Diabetes Outcome Progression Trial“) war eine multizentrische, doppel-blinde, kontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Jahren (mittlere Behandlungsdauer 4 Jahre), in der bei 4.351 medikamentös nicht-vorbehandelten Patienten mit kürzlich (≤ 3 Jahre)

diagnostiziertem Typ-2-Diabetes Rosiglitazon in einer Dosierung von 4 bis 8 mg/Tag mit Metformin (500 mg bis 2.000 mg/Tag) und Glibenclamid (2,5 bis 15 mg/Tag) verglichen wurde. Während des Studienverlaufes (bis zu einer Behandlungsdauer von 72 Monaten) reduzierte die Behandlung mit Rosiglitazon signifikant das Risiko des Versagens einer Monotherapie (Nüchternblutzucker > 10,0 mmol/l bzw. > 180 mg/dl) um 63% verglichen mit Glibenclamid (relatives Risiko 0,37; Konfidenzintervall 0,30 bis 0,45) und um 32% verglichen mit Metformin (relatives Risiko 0,68; Konfidenzintervall 0,55 bis 0,85). Dies entspricht einer kumulierten Häufigkeit eines Therapieversagens von 10,3% für Rosiglitazon, 14,8% für Metformin und 23,3% für mit Glibenclamid behandelte Patienten. Insgesamt schieden 43% der Patienten aus der Rosiglitazon-Gruppe, 47% aus der Glibenclamid-Gruppe und 42% aus der Metformin-Gruppe aus Gründen aus, die nicht mit einem Therapieversagen verbunden waren. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die Progression der Erkrankung oder auf mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Ereignisse wurden nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie waren die beobachteten Nebenwirkungen konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil für jede der Behandlungsmethoden, einschließlich einer anhaltenden Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Bei Frauen wurde während der Einnahme von Rosiglitazon zusätzlich eine erhöhte Anzahl von Knochenfrakturen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die RECORD-Studie (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) war eine große (4.447 Patienten), offene, prospektive, kontrollierte Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre), bei der Patienten mit Typ-II-Diabetes, der mit Metformin oder Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt war, für eine zusätzliche Gabe von Rosiglitazon oder Metformin oder Sulfonylharnstoff randomisiert wurden. Die mittlere Dauer des Diabetes bei diesen Patienten betrug ca. 7 Jahre. Der adjudizierte primäre Endpunkt war eine kardiovaskuläre Hospitalisation (einschließlich einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod. Die mittleren Dosen zum Ende der randomisierten Behandlung sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Randomisierte Behandlung†	Mittlere (SD) Dosis zum Ende der randomisierten Behandlung
Rosiglitazon (plus entweder Sulfonylharnstoff oder Metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulphonylharnstoff (Basistherapie Metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (Basistherapie Sulphonylharnstoff)	1995,5 (682,6) mg

* Ähnliche wirksame Dosen (d. h. ca. die Hälfte der maximalen Dosis) für andere Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid).

† Patienten, die die gemäß Randomisierung vorgesehene Medikation in Kombination mit der richtigen Basistherapie eingenommen haben und bei denen auswertbare Daten vorlagen.

Für Rosiglitazon wurde kein Unterschied in der Anzahl der adjudizierten primären Endpunktereignisse (321/2.220) verglichen mit der aktiven Kontrolle (323/2.227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16) beobachtet und damit das vorab definierte Nicht-Unterlegenheits-Kriterium von 1,20 (p-Wert für Nicht-Unterlegenheit $p = 0,02$) erreicht. HR und KI für die sekundären Haupt-Endpunkte waren: Tod jeglicher Ursache (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulärer Tod (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akuter Myokardinfarkt (HR 1,14, KI 0,80-1,63) und Schlaganfall (HR 0,72, KI 0,49-1,06). In einer Substudie war nach 18 Monaten die duale Add-on-Therapie mit Rosiglitazon der Kombination von Sulfonylharnstoff plus Metformin hinsichtlich einer Senkung des HbA1c nicht unterlegen. In der Endauswertung nach 5 Jahren wurde während der Behandlung mit einer randomisierten Dual-Kombinationstherapie bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 0,14% beobachtet; im Gegensatz dazu kam es bei Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben worden war, zu einem Anstieg von 0,17% ($p < 0,0001$ für einen Unterschied in der Behandlung). Bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff gegeben worden war, wurde eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c von

0,24% beobachtet, im Vergleich zu einer Senkung des HbA1c von 0,10% bei Patienten, die Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff erhalten hatten ($p=0,0083$ für einen Unterschied in der Behandlung). Es gab einen signifikanten Anstieg an Herzinsuffizienzen (tödlich und nicht-tödlich), (HR 2,10, KI 1,35-3,27) und an Knochenfrakturen (Risk Ratio 1,57, KI 1,26-1,97) bei den Rosiglitazon enthaltenden Therapie-Schemata im Vergleich mit der aktiven Kontrollbehandlung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Insgesamt schieden 564 Patienten aus dem kardiovaskulären Follow-up aus, was einem Anteil von 12,3% der Rosiglitazon-Patienten und von 13% der Patienten im Kontrollarm entspricht. Dies entspricht 7,2% verlorener Patientenjahre für den kardiovaskulären Follow-up und 2,0% verlorener Patientenjahre für den Follow-up für den Tod jeglicher Ursache.

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer Wirkung und senkt sowohl die basale als auch die postprandiale Plasmaglukose. Es stimuliert die Insulin-Sekretion nicht und induziert daher keine Hypoglykämie.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

- Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion durch Hemmung der Gluconeogenese und Glykogenolyse,
- moderate Steigerung der Insulin-Sensitivität im Muskelgewebe, dadurch Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -utilisation,
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Beeinflussung der Glykogensynthetase. Metformin erhöht die Transportkapazität spezifischer Membran-Glucosetransporter (GLUT-1 und GLUT-4).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf die Glykämie eine günstige Wirkung auf den Lipidstoffwechsel. Dies wurde in kontrollierten mittel- bis langfristigen klinischen Studien mit therapeutischen Dosen nachgewiesen: Metformin senkt den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel sowie den Triglyzeridspiegel.

Die prospektive randomisierte Studie (UKPDS) lieferte den Langzeitbeleg für die intensive Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus. Die Analyse der Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten, die nach Versagen rein diätetischer Maßnahmen mit Metformin behandelt wurden, zeigte:

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos jeglicher diabetesbezogenen Komplikation in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) im Vergleich zu Diät alleine (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0023$, sowie im Vergleich zu den Gruppen mit kombinierter Monotherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivat und Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0034$
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos der diabetesbezogenen Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,017$
- eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtmortalitätsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät alleine 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und gegenüber den kombinierten Sulfonylharnstoff-Derivat/Insulin-Monotherapiegruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$)
- eine signifikante Senkung des absoluten Myokardinfarktrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

AVANDAMET

Resorption

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Resorptionscharakteristika von Rosiglitazon und Metformin in der AVANDAMET-Tablette und denjenigen von Rosiglitazonmaleat- und Metforminhydrochlorid-Tabletten beobachtet.

Bei der Gabe von AVANDAMET an gesunde Freiwillige hatte die Einnahme einer Mahlzeit keinen Einfluss auf die AUC von Rosiglitazon oder Metformin. Postprandial waren $C_{\max}$ niedriger (22% Rosiglitazon und 15% Metformin) und $t_{\max}$ verzögert (um ca. 1,5 h bei Rosiglitazon und 0,5 h bei Metformin). Dieser Effekt der Mahlzeit wird nicht als klinisch signifikant betrachtet.

Die folgenden Angaben entsprechen den pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen in AVANDAMET enthaltenen Wirkstoffe:

Rosiglitazon

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon nach oraler Gabe sowohl einer 4 mg- als auch einer 8 mg-Dosis liegt bei ca. 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr 1 h nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrationen sind im therapeutischen Dosisbereich ungefähr proportional zur Dosis.

Die Gabe von Rosiglitazon mit der Nahrung führt zu keiner Veränderung in der Gesamtaufnahme (AUC), obwohl im Vergleich zu einer Nüchterngabe ein geringer Abfall von $C_{\max}$ (ca. 20 bis 28%) und eine Verzögerung von $t_{\max}$ (ca. 1,75 h) beobachtet wurden. Diese geringfügigen Veränderungen sind klinisch nicht signifikant. Es ist deshalb nicht notwendig, Rosiglitazon zu einer bestimmten Zeit in Beziehung zu den Mahlzeiten einzunehmen. Die Resorption von Rosiglitazon wird durch eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen nicht beeinflusst.

Verteilung

Bei gesunden Probanden beträgt das Verteilungsvolumen von Rosiglitazon ungefähr 14 l. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolisierung

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine Muttersubstanz unverändert ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glukuronsäure. Der Beitrag des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamtkomplexaktivität beim Menschen ist nicht vollständig aufgeklärt und eine Beteiligung des Hauptmetaboliten an der Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Dies führt jedoch nicht zu Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Zielgruppe oder spezielle Populationen, da Leberfunktionsstörungen eine Kontraindikation darstellen und in den klinischen Phase-III-Studien eine beträchtliche Anzahl an älteren Patienten sowie Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion eingeschlossen waren.

In-vitro-Studien zeigen, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 metabolisiert wird, mit geringer Beteiligung von CYP2C9.

Da es zu keiner signifikanten *in-vitro*-Hemmung von CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A oder 4A durch Rosiglitazon kommt, besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für signifikante metabolisierungsbedingte Wechselwirkungen mit Substanzen, die über diese P450-Enzyme metabolisiert werden. Rosiglitazon zeigte *in-vitro* eine mäßige Hemmung von CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) und eine geringe Hemmung von CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (siehe Abschnitt 4.5). Eine *in-vivo*-Interaktionsstudie mit Warfarin zeigte, dass Rosiglitazon *in-vivo* nicht mit CYP2C9-Substraten interagiert.

Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance von Rosiglitazon liegt bei ungefähr 3 l/h, die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rosiglitazon bei ungefähr 3 bis 4 h. Es gibt keine Anzeichen für eine unerwartete Akkumulation von Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Harn. Ungefähr zwei Drittel der Dosis werden auf diesem Weg ausgeschieden, während die Ausscheidung über die Fäzes ungefähr 25% der Dosis ausmacht. Es wird keine unveränderte Substanz in Harn oder Fäzes ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit der radioaktiv markierten Substanz lag bei ungefähr 130 h, was zeigt, dass die

Elimination der Metaboliten sehr langsam erfolgt. Bei wiederholter Gabe ist eine Akkumulation der Metaboliten im Plasma zu erwarten, speziell die des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat), für den eine achtfache Akkumulation angenommen wird.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht: Die pharmakokinetische Analyse einer gepoolten Population zeigte keine deutlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon zwischen Männern und Frauen.

Ältere Patienten: In einer pharmakokinetischen Analyse gepoolter Populationen hatte das Alter der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon.

Kinder und Jugendliche: Eine pharmakokinetische Analyse einer Population von 96 Kindern im Alter von 10 bis 18 Jahren und einem Gewicht von 35 bis 178 kg erbrachte ähnliche Durchschnittswerte für die scheinbare orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen. Der individuelle Wert der scheinbaren oralen Clearance lag bei Kindern im gleichen Bereich wie bei Erwachsenen. Die scheinbare orale Clearance schien unabhängig vom Alter zu sein, stieg jedoch mit dem Gewicht der Kinder an.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit Zirrhose und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) waren die $C_{\max}$ - und AUC-Werte für nicht gebundenes Rosiglitazon 2- bzw. 3fach höher als bei gesunden Personen. Die interindividuelle Variabilität war hoch, mit einer bis zu 7fachen Differenz in den AUC-Werten des nicht gebundenen Anteils zwischen den einzelnen Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Es gibt keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Nierenerkrankungen im Endstadium, die eine chronische Hämodialyse benötigen.

Metformin

Resorption

Nach der oralen Gabe von Metformin wird $t_{\max}$ in 2,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg-Tablette Metformin liegt bei gesunden Probanden bei ca. 50 bis 60%. Nach oraler Gabe betrug die in den Fäzes wieder aufgefundene, nicht resorbierte Fraktion 20 bis 30%.

Die Metformin-Resorption ist nach oraler Gabe saturierbar und unvollständig. Es wird eine nicht-lineare Pharmakokinetik der Metformin-Resorption angenommen. Bei den gebräuchlichen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 h erreicht und liegen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überschritten die maximalen Metformin-Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) selbst nach der Maximaldosis nicht den Wert von 4 µg/ml.

Die Resorption von Metformin wird durch die Einnahme einer Mahlzeit verringert und geringfügig verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg wurden eine um 40% niedrigere maximale Plasmakonzentration, eine Verringerung der AUC um 25% und eine Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 min beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Verringerung ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in Erythrozyten. Die Maximalkonzentration im Blut ist niedriger als im Plasma und wird ungefähr zeitgleich erreicht. Die Erythrozyten stellen höchstwahrscheinlich ein zweites Verteilungskompartiment dar. Das mittlere V_d liegt zwischen 63 und 276 l.

Metabolisierung

Metformin wird unverändert im Harn ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin von > 400 ml/min weist auf eine Elimination durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach oraler Gabe beträgt die offensichtliche terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zu der des Kreatinins herabgesetzt, so dass es zu einer längeren Eliminationshalbwertszeit und somit zu erhöhten Metformin-Konzentrationen im Plasma kommt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination der in AVANDAMET enthaltenen Produkte wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Rosiglitazon bzw. Metformin jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Rosiglitazon

Unerwünschte Effekte, die in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden und eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung haben, sind folgende: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, des ALT-Plasmaspiegels (nur beim Hund) und des Fettgewebes wurden ebenfalls beobachtet. Ähnliche Effekte wurden mit anderen Thiazolidindionen beobachtet.

In Reproduktionstoxizitäts-Studien war die Gabe von Rosiglitazon bei Ratten in der mittleren bis späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östrogen- und Progesteronsynthese und senkte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Auswirkungen auf den Östrus/menstruellen Zyklus und die Fertilität (siehe Abschnitt 4.4).

In einem Tiermodell für die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) erhöhte die Behandlung mit Rosiglitazon in der 200fach pharmakologisch wirksamen Dosis die Tumormenge im Dickdarm. Die Bedeutung dieses Befundes ist unbekannt. In *in-vitro*-Untersuchungen an menschlichen Kolonkarzinomzellen förderte Rosiglitazon jedoch deren Differenzierung und die Umkehr mutationsbedingter Veränderungen. Ferner war Rosiglitazon in einer Reihe von *in-vivo*- und *in-vitro*-Genotoxizitätsstudien nicht genotoxisch und es gab keine Hinweise für das Auftreten von Kolontumoren in den Kanzerogenitätsstudien mit Rosiglitazon an zwei Nagetierspezies.

Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium
Hypromellose (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose-Monohydrat
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Eisenoxid rot (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blister (PVC/PVdC/Aluminium); Packungen mit 28, 56, 112, 336 (3 x 112) und 360 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 2003
Datum der letzten Verlängerung: 20. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Rosiglitazonmaleat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 780 mg Metformin).

Sonstige Bestandteile

Jede Tablette enthält Lactose (etwa 11 mg).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe Filmtabletten, auf der einen Seite mit „gsk“ und auf der anderen mit „2/1000“ gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AVANDAMET ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten:

- deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- bei oraler Dreifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivaten bei Patienten, deren Blutzucker trotz oraler Zweifach-Kombinationstherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Derivat unzureichend eingestellt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für die verschiedenen Dosierungsschemata ist AVANDAMET in den geeigneten Stärken verfügbar.

Die AVANDAMET-Therapie wird üblicherweise in der Dosierung 4 mg/Tag Rosiglitazon plus 2000 mg/Tag Metforminhydrochlorid eingeleitet.

Die Rosiglitazon-Dosis kann nach acht Wochen auf 8 mg/Tag erhöht werden, wenn eine bessere Blutzuckereinstellung erforderlich ist. Die empfohlene maximale Tagesdosis von AVANDAMET beträgt 8 mg Rosiglitazon plus 2000 mg Metforminhydrochlorid.

Die Gesamttagesdosis von AVANDAMET sollte in zwei separaten Dosen verabreicht werden.

Vor einer Umstellung der Behandlung des Patienten auf AVANDAMET kann eine Adjustierung der Rosiglitazon-Dosis (zusätzlich zur optimalen Metformin-Dosis) erwogen werden.

Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine direkte Umstellung von der Metformin-Monotherapie auf AVANDAMET erwogen werden.

Die Einnahme von AVANDAMET mit oder unmittelbar nach der Mahlzeit kann die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Symptome reduzieren.

Orale Dreifach-Kombinationstherapie (Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff-Derivat) (siehe Abschnitt 4.4)

- Patienten, die Metformin und ein Sulfonylharnstoff-Derivat erhalten: Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET mit einer Dosierung von 4 mg/Tag Rosiglitazon eingeleitet werden, wobei die Metformindosis die ersetzt, die bereits eingenommen wird. Eine Steigerung der Rosiglitazonkomponente auf 8 mg/Tag sollte vorsichtig erfolgen. Es sollte eine angemessene medizinische Untersuchung vorausgehen, um das Risiko für das Auftreten einer Flüssigkeitsretention einschätzen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Patienten, die eine orale Dreifach-Kombinationstherapie erhalten: Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET die Rosiglitazon- und Metformindosis ersetzen, die bereits eingenommen wird.

Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET zur Vereinfachung der Behandlung eingesetzt werden, um bei einer bestehenden oralen Zweifach- oder Dreifachtherapie gleichzeitig Rosiglitazon und Metformin zu ersetzen.

Ältere Patienten

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu einer verminderten Nierenfunktion neigen, sollte die Nierenfunktion bei älteren Patienten, die AVANDAMET einnehmen, regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

AVANDAMET darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder einer eingeschränkten Nierenfunktion, z. B. Serum-Kreatinin > 135 µmol/l bei Männern und > 110 µmol/l bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

AVANDAMET wird nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für diese Altersgruppe vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

AVANDAMET ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon, Metforminhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (New York Heart Association (NYHA) Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie
 - Herz- oder respiratorische Insuffizienz
 - kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
 - Schock
- Leberfunktionsstörungen
- akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.4)
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, z. B. Serum-Kreatinin > 135 µmol/l bei Männern und > 110 µmol/l bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie:
 - Dehydratation
 - schwere Infektionen
 - Schock
 - intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4)

- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber ernste metabolische Komplikation, die aufgrund einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Metformin-Therapie wurden primär bei diabetischen Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte reduziert werden, indem auch sonstige Risikofaktoren für ihr Auftreten wie schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und jegliche mit Hypoxie einhergehende Zustände überprüft werden.

Diagnose:

Kennzeichnend für eine Laktatazidose sind azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie mit nachfolgendem Koma. Diagnosesichernde Laborbefunde sind verringerter Blut-pH, Plasmalaktat-Konzentrationen über 5 mmol/l sowie eine Zunahme der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Verdacht auf eine metabolische Azidose sollte die Therapie mit dem Arzneimittel abgesetzt und der Patient stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Da die Ausscheidung von Metformin über die Nieren erfolgt, sollten die Serum-Kreatininspiegel regelmäßig kontrolliert werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serum-Kreatininspiegel an der Obergrenze des Normbereiches liegt, und bei älteren Patienten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist daher in Situationen geboten, die eine Störung der Nierenfunktion bewirken können, z. B. bei Beginn einer blutdrucksenkenden oder diuretischen Therapie oder wenn eine Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) eingeleitet wird.

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können eine Flüssigkeitsretention verursachen, durch die Anzeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz verschlimmert oder ausgelöst werden können. Rosiglitazon kann zu einer dosisabhängigen Flüssigkeitsretention führen. Der mögliche Beitrag der Flüssigkeitsretention zur Gewichtszunahme sollte im Einzelfall bewertet werden, da eine schnelle und übermäßige Gewichtszunahme sehr selten als Zeichen einer Flüssigkeitsretention berichtet wurde. Alle Patienten, besonders diejenigen, die gleichzeitig mit Insulin oder auch mit Sulfonylharnstoffen therapiert werden, die ein Risiko für Herzinsuffizienz oder eine verminderte kardiale Leistungsreserve haben, sollten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention, einschließlich einer Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz beobachtet werden. AVANDAMET muss abgesetzt werden, wenn eine Verschlechterung der kardialen Funktion auftritt.

Die Anwendung von AVANDAMET in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin kann mit einem erhöhten Risiko einer Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Entscheidung, AVANDAMET in einer Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff zu verabreichen, sollten auch alternative Therapien erwogen werden. Es wird eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, wenn AVANDAMET in Kombination mit Insulin oder auch mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird.

Häufiger berichtet wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Krankheitsgeschichte; Ödeme und Herzinsuffizienz traten auch häufiger auf bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten über 75 Jahren ist Vorsicht geboten aufgrund von begrenzten Erfahrungen in dieser Altersgruppe. Da NSAR, Insulin und Rosiglitazon alle zu einer Flüssigkeitsretention führen können, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko einer Ödembildung erhöhen.

Kombination mit Insulin

In klinischen Prüfungen ist eine erhöhte Inzidenz an Herzinsuffizienz beobachtet worden, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde. Insulin und Rosiglitazon stehen beide mit Flüssigkeitsretention in Zusammenhang, eine gleichzeitige Anwendung könnte das Risiko von Ödemen und einer ischämischen Herzerkrankung erhöhen. Insulin sollte nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung zusätzlich zu einer bestehenden Rosiglitazontherapie angewendet werden.

Myokardiale Ischämie

Eine retrospektive Analyse von Daten aus 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien zeigte, dass die Behandlung mit Rosiglitazon mit einem erhöhten Risiko von myokardialen ischämischen Ereignissen verbunden sein könnte. Allerdings sind die verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko kardialer Ischämien in ihrer Gesamtheit nicht eindeutig (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen begrenzte klinische Daten bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung und/oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vor. Deshalb wird, als Vorsichtsmaßnahme, die Anwendung von Rosiglitazon bei diesen Patienten nicht empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Symptomen einer myokardialen Ischämie.

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde nicht im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Anbetracht des Risikos, dass diese Patienten eine Herzinsuffizienz entwickeln, sollte eine Therapie nicht bei Patienten begonnen werden, die ein akutes koronares Ereignis haben und während einer akuten Phase sollte Rosiglitazon abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überwachung der Leberfunktion

Nach der Markteinführung von Rosiglitazon wurde in Anwendungsbeobachtungen über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten ($\text{ALT} > \text{das } 2,5\text{-fache der oberen Grenze des Normbereiches}$) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit AVANDAMET und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die AVANDAMET-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzymspiegel ($\text{ALT} > \text{das } 2,5\text{-fache der oberen Grenze des Normbereiches}$) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Lebererkrankung nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der AVANDAMET-Therapie auf mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normbereiches ansteigen, sollen die Leberenzymspiegel so bald wie möglich erneut bestimmt werden. Wenn die ALT-Spiegel auf mehr als dem Dreifachen der oberen Normgrenze verbleiben, ist die Behandlung zu beenden. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die eine Funktionsstörung der Leber vermuten lassen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Urin, müssen die Leberenzyme überprüft werden. Die Entscheidung darüber, ob die Behandlung des Patienten mit AVANDAMET fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Wenn ein Ikterus beobachtet wird, ist die Therapie zu beenden.

Augenerkrankungen

Nach Markteinführung wurde über erstmaliges Auftreten oder eine Verschlechterung eines Diabetes-bedingten Makulaödems mit verminderter Sehschärfe in Zusammenhang mit Thiazolidindion-Derivaten, einschließlich Rosiglitazon, berichtet. Viele dieser Patienten berichteten über gleichzeitig auftretende periphere Ödeme. Es ist unklar, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Rosiglitazon und dem Makulaödem gibt. Die behandelnden Ärzte sollten jedoch die Möglichkeit eines Makulaödems in Betracht ziehen, wenn Patienten über Beeinträchtigungen in der Sehschärfe berichten. Eine Überweisung an einen Augenarzt sollte in diesem Fall erwogen werden.

Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Rosiglitazon wurde eine dosisabhängige Zunahme des Körpergewichtes nachgewiesen, die in Kombination mit Insulin noch verstärkt wurde. Das Körpergewicht sollte

deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzversagen einhergehen könnte.

Anämie

Die Behandlung mit Rosiglitazon ist mit einer dosisabhängigen Abnahme der Hämoglobinwerte verbunden. Bei Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten vor Behandlungsbeginn besteht während der Behandlung mit AVANDAMET ein erhöhtes Risiko einer Anämie.

Hypoglykämie

Bei Patienten, die AVANDAMET in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin erhalten, besteht das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten und eine Dosisreduktion der gleichzeitig verabreichten Medikation kann daher erforderlich sein.

Operationen

Da AVANDAMET Metforminhydrochlorid enthält, sollte die Therapie 48 Stunden vor einem elektiven Eingriff unter Vollnarkose abgesetzt und in der Regel frühestens 48 Stunden postoperativ wieder fortgesetzt werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen kann zu einer Niereninsuffizienz führen. Da AVANDAMET den Wirkstoff Metformin enthält, sollte es vor oder zum Zeitpunkt einer solchen Untersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach wieder fortgesetzt werden, allerdings nur, wenn die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Knochenerkrankungen

Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Frakturen trat in den oberen und distalen unteren Extremitäten auf. Bei Frauen wurde diese erhöhte Häufigkeit nach einem Jahr der Behandlung festgestellt und blieb während der Langzeitbehandlung bestehen. Das Frakturrisiko sollte bei Patienten, besonders bei Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt werden, berücksichtigt werden.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

In klinischen Studien wurden prämenopausale Frauen mit Rosiglitazon behandelt. Obwohl in präklinischen Studien ein hormonelles Ungleichgewicht beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), wurden keine signifikanten unerwünschten Wirkungen, die mit Menstruationsstörungen einhergingen, beobachtet. Als eine Folge der verbesserten Insulin-Empfindlichkeit kann bei durch Insulin-Resistenz anovulatorischen Patientinnen wieder eine Ovulation ausgelöst werden. Patientinnen sollten sich des Risikos einer Schwangerschaft bewusst sein (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte AVANDAMET mit Vorsicht angewendet werden aufgrund der Wirkung auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus sollte AVANDAMET bei gleichzeitiger Gabe von kationischen Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), mit Vorsicht angewendet werden aufgrund der Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin (siehe Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerkontrolle sollte engmaschig durchgeführt werden. Eine Anpassung der AVANDAMET-Dosierung innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden.

Alle Patienten sollten ihre Diät mit einer regelmäßig über den Tag verteilten Kohlenhydratzufuhr einhalten. Übergewichtige Patienten sollten ihre Reduktionsdiät fortsetzen.

Die üblichen Labortests zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.

AVANDAMET Tabletten enthalten Lactose und dürfen daher bei Patienten mit seltener hereditärer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine eigenen Interaktionsstudien mit AVANDAMET durchgeführt, jedoch hat die gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe im Rahmen klinischer Studien und auf breiter Basis in der klinischen Praxis zu keinen unerwarteten Wechselwirkungen geführt. Die folgenden Angaben entsprechen dem Stand der Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen (Rosiglitazon und Metformin).

Bei akuter Alkoholintoxikation (besonders nach Fasten, bei Mangelernährung oder Leberinsuffizienz) besteht aufgrund des in AVANDAMET enthaltenen Wirkstoffs Metformin ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollten Alkohol und alkoholhaltige Arzneimittel gemieden werden.

Kationische Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können mit Metformin aufgrund ihrer Konkurrenz um die allgemeinen renalen tubulären Transportsysteme interagieren. Eine Studie mit sieben gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Gabe von 400 mg Cimetidin 2-mal täglich die systemische Exposition (AUC) von Metformin um 50% und C_{max} um 81% steigert. Daher sollte eine enge Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Dosisanpassung innerhalb der empfohlenen Dosierung erfolgen sowie auch eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien ergaben, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 und nur in einem geringen Ausmaß durch CYP2C9 metabolisiert wird.

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um das Zweifache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Rosiglitazondosierung erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Rifampicin (einem CYP2C8-Induktor) resultierte in der Senkung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um 66%. Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) ebenfalls die Verfügbarkeit von Rosiglitazon beeinflussen. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C9-Substraten oder -Inhibitoren sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Gabe von Rosiglitazon mit den oralen Antidiabetika Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet nach der gleichzeitigen Gabe von Rosiglitazon und Digoxin, dem CYP2C9-Substrat Warfarin oder den CYP3A4-Substraten Nifedipin, Ethinylestradiol oder Norethisteron.

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann zu Niereninsuffizienz führen, wodurch es zur Kumulation von Metformin und dem Risiko einer Laktatazidose kommen kann. Daher sollte Metformin vor oder zum Zeitpunkt einer Kontrastuntersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach wieder fortgesetzt werden, allerdings nur dann, wenn die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Glucocorticoide (systemisch und lokal gegeben), Beta-2-Sympathomimetika und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte informiert werden und, insbesondere zu Beginn einer solchen Behandlung, sollte der Blutzucker häufiger kontrolliert werden. Falls erforderlich, ist die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit dem anderen Arzneimittel anzupassen.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, ist die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit einem solchen Arzneimittel anzupassen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für AVANDAMET liegen keine präklinischen oder klinischen Daten zur Exposition in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor.

Es wurde berichtet, dass Rosiglitazon die Plazenta passiert und im Gewebe des Fötus nachweisbar ist.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Rosiglitazon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollte AVANDAMET während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei Schwangerschaftswunsch einer Patientin oder eingetretener Schwangerschaft sollte die Behandlung mit AVANDAMET beendet werden, es sei denn, dass der erwartete Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Sowohl Rosiglitazon als auch Metformin wurden in der Milch von Versuchstieren gefunden. Es ist nicht bekannt, ob es beim Stillen zu einer Arzneimittelexposition des Säuglings kommt. Daher darf AVANDAMET bei Frauen in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AVANDAMET hat keinen oder einen lediglich vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen für die beiden Einzelkomponenten von AVANDAMET aufgeführt. Eine Nebenwirkung der Fixkombination wird nur dann aufgeführt, wenn sie nicht bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe von AVANDAMET beobachtet wurde oder wenn sie häufiger aufgetreten ist als bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe.

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten. Die Häufigkeitsangaben basieren auf klinischen Studien und spiegeln möglicherweise nicht die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wider, die in der normalen klinischen Praxis auftreten. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

AVANDAMET

Daten aus Doppelblindstudien bestätigen, dass das Sicherheitsprofil der gleichzeitigen Anwendung von Rosiglitazon und Metformin dem kombinierten Nebenwirkungsprofil der beiden Medikamente

ähnlich ist. Die begrenzten Daten zu AVANDAMET entsprechen ebenfalls diesem kombinierten Nebenwirkungsprofil.

Daten aus klinischen Studien (Hinzufügen von Insulin zu einer bestehenden AVANDAMET-Therapie)

In einer einzigen Studie (n=322), in der Patienten mit einer bestehenden AVANDAMET-Therapie zusätzlich Insulin erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet, außer jenen, die entweder bereits für AVANDAMET oder Kombinationstherapien mit Rosiglitazon bekannt sind. Das Risiko von Nebenwirkungen, die mit einer Flüssigkeitsretention in Zusammenhang stehen, und einer Hypoglykämie ist jedoch erhöht, wenn AVANDAMET in Kombination mit Insulin angewendet wird.

Rosiglitazon

Daten aus klinischen Studien

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten.

Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die von mehr als 5.000 mit Rosiglitazon behandelten Patienten aus klinischen Studien ermittelt wurden. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen in der Tabelle in absteigender Häufigkeit für die Rosiglitazon-Monotherapie dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Rosiglitazon ermittelt

Nebenwirkungen	Häufigkeiten der Nebenwirkungen getrennt nach Behandlungsschema		
	Rosiglitazon-Monotherapie	Rosiglitazon mit Metformin	Rosiglitazon mit Metformin und Sulfonylharnstoff
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig
Granulozytopenie			Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig		
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig		
Hypoglykämie		Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel*		Häufig	
Kopfschmerzen*			Häufig
Herzerkrankungen			
Herzinsuffizienz ²		Häufig	Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig	
Myalgie*			Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödeme	Häufig	Häufig	Sehr häufig

* Die Häufigkeit für das Auftreten dieser Ereignisse wurde in den Placebogruppen der klinischen Studien als „häufig“ klassifiziert.

¹ Hypercholesterinämie wurde bei bis zu 5,3% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten berichtet (orale Monotherapie, Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie). Die Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels war mit einer Erhöhung sowohl des LDL-Cholesterins als auch des HDL-Cholesterins verbunden, wobei das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterin aber unverändert blieb oder sich in Langzeitstudien verbesserte. Insgesamt waren diese Anstiege im Allgemeinen leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Therapieabbruch.

² Herzinsuffizienz wurde häufiger beobachtet, wenn Rosiglitazon bestehenden Behandlungsschemata mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (entweder als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie) und schien häufiger bei einer Tagesdosis von 8 mg Rosiglitazon als mit 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz lag bei der oralen Dreifach-Kombinationstherapie bei der wichtigsten Doppelblindstudie bei 1,4%, verglichen mit 0,4% bei der oralen Zweifach-Kombinationstherapie von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz in Kombination mit Insulin (wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde) lag bei 2,4%, bei Insulin allein bei 1,1%. Darüber hinaus hat bei

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der NYHA Klassen I bis II eine placebokontrollierte Ein-Jahresstudie eine Verschlechterung oder mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei 6,4% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten gezeigt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 3,5%.

³ In einer retrospektiven Datenanalyse von 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien war die Gesamtinzidenz von Ereignissen, die typischerweise in Verbindung mit kardialer Ischämie auftreten, höher bei Behandlungsschemata mit Rosiglitazon (2,00%) gegenüber einer Kombination von aktiven Kontrollen und Placebo (1,53%) (relatives Risiko [HR] 1,30 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,004 – 1,69]). Dieses Risiko war höher, wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde oder wenn die Patienten wegen einer bekannten ischämischen Herzerkrankung Nitrate einnahmen. Bei einer Aktualisierung zu dieser retrospektiven Analyse, bei der 10 weitere Studien eingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien erfüllten, aber zur Zeit der ursprünglichen Auswertung noch nicht verfügbar waren, unterschied sich die Gesamtrate an Ereignissen, die typischerweise mit kardialer Ischämie verbunden sind, nicht statistisch signifikant zwischen den Rosiglitazon-Regimen (2,21 %) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsregimen (2,08 %) [HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)]. In einer prospektiven kardiovaskulären Outcome-Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre) waren die primären Endpunktereignisse von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisation zwischen Rosiglitazon und den aktiven Vergleichssubstanzen ähnlich [HR 0,99 (95 % KI 0,85 – 1,16)]. In zwei weiteren, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, klinischen Langzeitstudien (9.620 Patienten, Studiendauer bei jeder Studie > 3 Jahre), in denen Rosiglitazon mit anderen zugelassenen oralen Antidiabetika oder Placebo verglichen wurde, konnte das potenzielle Risiko einer kardialen Ischämie weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. In ihrer Gesamtheit lassen die verfügbaren Daten keinen eindeutigen Schluss hinsichtlich des Risikos für eine kardiale Ischämie zu.

⁴ Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere bei den weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten. In einer Monotherapiestudie war die Inzidenz bei den Frauen unter Rosiglitazon 9,3% (2,7 Patienten pro 100 Patientenjahre) verglichen mit 5,1% (1,5 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Metformin oder 3,5% (1,3 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Glibenclamid. In einer weiteren Langzeitstudie fand sich eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen für Patienten in der kombinierten Rosiglitazon-Gruppe verglichen zur aktiven Kontrolle [8,3% vs 5,3%, Risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 – 1,97)]. Das Risiko einer Fraktur scheint bei Frauen im Vergleich zur Kontrolle [11,5% vs 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 – 2,41)] höher zu sein als bei Männern im Vergleich zur Kontrolle [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 – 1,77)]. Zusätzliche Daten sind nötig, um feststellen zu können, ob ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Männern nach einem längeren Follow-up vorliegt. Die Mehrzahl der Frakturen wurde für die oberen Extremitäten und für die distalen unteren Extremitäten berichtet (Siehe Abschnitt 4.4).

In doppelblinden klinischen Studien mit Rosiglitazon trat eine Erhöhung der ALT auf über den dreifachen Wert der Obergrenze des Normbereiches gleich häufig auf wie unter Placebo (0,2%) und seltener als bei den wirksamen Vergleichssubstanzen (0,5% Metformin/Sulfonylharnstoffe). Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen in Bezug auf das hepatobiliäre System war bei allen Behandlungsgruppen < 1,5% und ähnlich wie der bei Placebo.

Daten nach Markteinführung

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien identifiziert wurden, werden in Tabelle 2 Nebenwirkungen angegeben, die nach der Markteinführung von Rosiglitazon ermittelt wurden.

Tabelle 2: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Schnelle und übermäßige Gewichtszunahme	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	
Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten
Augenerkrankungen	
Makulaödem	Selten
Herzerkrankungen	
Herzinsuffizienz/Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion (v. a. erhöhte Transaminasen) ⁵	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Erkrankungen des Immunsystems)	
Angioödem	Sehr selten
Hautreaktionen (z. B. Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag)	Sehr selten

⁵ Es wurde über seltene Fälle von erhöhten Leberenzymwerten und hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde über einen tödlichen Verlauf berichtet.

Metformin

Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung

Tabelle 3 gibt die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit an. Die Häufigkeiten basieren auf den Informationen, die aus der Fachinformation für Metformin in der EU erhältlich sind.

Tabelle 3: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Symptome ⁶	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Laktatazidose	Sehr selten
Vitamin-B12-Mangel ⁷	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Metallischer Geschmack	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberfunktionsstörungen	Sehr selten
Hepatitis	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria	Sehr selten
Erythem	Sehr selten
Pruritus	Sehr selten

⁶ Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten zu Therapiebeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab.

⁷ Eine Langzeittherapie mit Metformin wurde in Zusammenhang mit einer Verringerung der Resorption von Vitamin-B12 gebracht, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastäre Anämie).

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von AVANDAMET liegen keine Daten vor.

Begrenzte Daten liegen zur Überdosierung von Rosiglitazon beim Menschen vor. In klinischen Studien an Freiwilligen wurde Rosiglitazon in oralen Einzeldosen von bis zu 20 mg gegeben und wurde gut vertragen.

Durch eine hohe Überdosis von Metformin (bzw. bei gegebenem Laktatazidoserisiko) kann es zu einer Laktatazidose kommen, die ein medizinischer Notfall ist und eine Behandlung in einem Krankenhaus erfordert.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die je nach klinischem Zustand des Patienten geeigneten unterstützenden Maßnahmen einzuleiten. Die effektivste Maßnahme zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse, allerdings kann Rosiglitazon aufgrund seiner hohen Eiweißbindung nicht durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD03

In AVANDAMET sind zwei Antidiabetika mit einander ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus miteinander kombiniert: das zur Klasse der Thiazolidindione gehörende Rosiglitazonmaleat und das zur Klasse der Biguanide gehörende Metforminhydrochlorid.

Thiazolidindione wirken primär über die Verringerung der Insulin-Resistenz, Biguanide über die Senkung der endogenen hepatischen Glucosebildung.

Rosiglitazon

Rosiglitazon ist ein selektiver Agonist am nukleären PPAR γ -Rezeptor (peroxisome proliferator activated receptor gamma) und gehört zur Klasse der Thiazolidindione der antidiabetisch wirkenden Arzneimittel. Es senkt den Blutzucker durch Verringerung der Insulin-Resistenz am Fettgewebe, an der Skelettmuskulatur und an der Leber.

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in einigen Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus bewahrte Rosiglitazon außerdem die Funktion der β -Zellen, was sich an der erhöhten Masse und dem Insulin-Gehalt der Pankreasinselzellen zeigte, und verhinderte die Entwicklung einer manifesten Hyperglykämie. Rosiglitazon stimulierte nicht die pankreatische Insulin-Sekretion und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (ein Para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte im Glucosetoleranz-Test an adipösen Mäusen eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig geklärt.

In klinischen Studien setzte die Blutzucker-senkende Wirkung von Rosiglitazon allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des Nüchtern-Blutzuckers (FPG) nach ungefähr 8 Wochen der Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ist verknüpft mit einer Reduktion sowohl des Nüchtern-Blutzuckers als auch des postprandialen Blutzuckers.

Rosiglitazon war mit Gewichtszunahmen verbunden. In Studien zum Pathomechanismus wurde gezeigt, dass die Gewichtszunahme vorwiegend durch vermehrtes subkutanen Fett bedingt ist, wobei viszerales und intrahepatisches Fett vermindert wird.

In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus verringerte Rosiglitazon in Kombination mit Metformin die Insulin-Resistenz und verbesserte die pankreatische β -Zellfunktion. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle war ebenfalls mit einer signifikanten Senkung der freien Fettsäuren verbunden. Als eine Konsequenz der unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen hatte die Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff-Derivat oder mit Metformin synergistische Effekte auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

In Studien mit einer maximalen Dauer von drei Jahren zeigte Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe bei der Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin eine anhaltende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (FPG und HbA1c). Ein stärkerer Blutzucker-senkender Effekt wurde bei übergewichtigen Patienten beobachtet. Eine Outcome-Studie mit Rosiglitazon ist nicht abgeschlossen, daher sind die langfristigen Vorteile einer verbesserten Blutzuckerkontrolle durch Rosiglitazon nicht belegt.

Es wurde eine 24-wöchige, aktiv-kontrollierte klinische Studie mit 197 Kindern (im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus durchgeführt (Rosiglitazon bis zu 8 mg täglich oder Metformin bis zu 2000 mg täglich). Eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c Wertes verglichen mit dem Ausgangswert wurde nur in der Metformin-Gruppe erreicht. Rosiglitazon verfehlte den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegen Metformin. Nach Behandlung mit Rosiglitazon wurden keine neuen Sicherheitsrisiken bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Typ-2-Diabetes mellitus-Patienten gefunden. Es liegen keine Langzeit-Wirksamkeitsdaten oder -Sicherheitsdaten für Kinder vor.

ADOPT („A Diabetes Outcome Progression Trial“) war eine multizentrische, doppel-blinde, kontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Jahren (mittlere Behandlungsdauer 4 Jahre), in der bei 4.351 medikamentös nicht-vorbehandelten Patienten mit kürzlich (≤ 3 Jahre)

diagnostiziertem Typ-2-Diabetes Rosiglitazon in einer Dosierung von 4 bis 8 mg/Tag mit Metformin (500 mg bis 2.000 mg/Tag) und Glibenclamid (2,5 bis 15 mg/Tag) verglichen wurde. Während des Studienverlaufes (bis zu einer Behandlungsdauer von 72 Monaten) reduzierte die Behandlung mit Rosiglitazon signifikant das Risiko des Versagens einer Monotherapie (Nüchternblutzucker > 10,0 mmol/l bzw. > 180 mg/dl) um 63% verglichen mit Glibenclamid (relatives Risiko 0,37; Konfidenzintervall 0,30 bis 0,45) und um 32% verglichen mit Metformin (relatives Risiko 0,68; Konfidenzintervall 0,55 bis 0,85). Dies entspricht einer kumulierten Häufigkeit eines Therapieversagens von 10,3% für Rosiglitazon, 14,8% für Metformin und 23,3% für mit Glibenclamid behandelte Patienten. Insgesamt schieden 43% der Patienten aus der Rosiglitazon-Gruppe, 47% aus der Glibenclamid-Gruppe und 42% aus der Metformin-Gruppe aus Gründen aus, die nicht mit einem Therapieversagen verbunden waren. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die Progression der Erkrankung oder auf mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Ereignisse wurden nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie waren die beobachteten Nebenwirkungen konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil für jede der Behandlungsmethoden, einschließlich einer anhaltenden Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Bei Frauen wurde während der Einnahme von Rosiglitazon zusätzlich eine erhöhte Anzahl von Knochenfrakturen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die RECORD-Studie (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) war eine große (4.447 Patienten), offene, prospektive, kontrollierte Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre), bei der Patienten mit Typ-II-Diabetes, der mit Metformin oder Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt war, für eine zusätzliche Gabe von Rosiglitazon oder Metformin oder Sulfonylharnstoff randomisiert wurden. Die mittlere Dauer des Diabetes bei diesen Patienten betrug ca. 7 Jahre. Der adjudizierte primäre Endpunkt war eine kardiovaskuläre Hospitalisation (einschließlich einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod. Die mittleren Dosen zum Ende der randomisierten Behandlung sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Randomisierte Behandlung†	Mittlere (SD) Dosis zum Ende der randomisierten Behandlung
Rosiglitazon (plus entweder Sulfonylharnstoff oder Metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulphonylharnstoff (Basistherapie Metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (Basistherapie Sulphonylharnstoff)	1995,5 (682,6) mg

* Ähnliche wirksame Dosen (d. h. ca. die Hälfte der maximalen Dosis) für andere Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid).

† Patienten, die die gemäß Randomisierung vorgesehene Medikation in Kombination mit der richtigen Basistherapie eingenommen haben und bei denen auswertbare Daten vorlagen.

Für Rosiglitazon wurde kein Unterschied in der Anzahl der adjudizierten primären Endpunktereignisse (321/2.220) verglichen mit der aktiven Kontrolle (323/2.227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16) beobachtet und damit das vorab definierte Nicht-Unterlegenheits-Kriterium von 1,20 (p-Wert für Nicht-Unterlegenheit $p = 0,02$) erreicht. HR und KI für die sekundären Haupt-Endpunkte waren: Tod jeglicher Ursache (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulärer Tod (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akuter Myokardinfarkt (HR 1,14, KI 0,80-1,63) und Schlaganfall (HR 0,72, KI 0,49-1,06). In einer Substudie war nach 18 Monaten die duale Add-on-Therapie mit Rosiglitazon der Kombination von Sulfonylharnstoff plus Metformin hinsichtlich einer Senkung des HbA1c nicht unterlegen. In der Endauswertung nach 5 Jahren wurde während der Behandlung mit einer randomisierten Dual-Kombinationstherapie bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 0,14% beobachtet; im Gegensatz dazu kam es bei Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben worden war, zu einem Anstieg von 0,17% ($p < 0,0001$ für einen Unterschied in der Behandlung). Bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff gegeben worden war, wurde eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c von

0,24% beobachtet, im Vergleich zu einer Senkung des HbA1c von 0,10% bei Patienten, die Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff erhalten hatten ($p=0,0083$ für einen Unterschied in der Behandlung). Es gab einen signifikanten Anstieg an Herzinsuffizienzen (tödlich und nicht-tödlich), (HR 2,10, KI 1,35-3,27) und an Knochenfrakturen (Risk Ratio 1,57, KI 1,26-1,97) bei den Rosiglitazon enthaltenden Therapie-Schemata im Vergleich mit der aktiven Kontrollbehandlung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Insgesamt schieden 564 Patienten aus dem kardiovaskulären Follow-up aus, was einem Anteil von 12,3% der Rosiglitazon-Patienten und von 13% der Patienten im Kontrollarm entspricht. Dies entspricht 7,2% verlorener Patientenjahre für den kardiovaskulären Follow-up und 2,0% verlorener Patientenjahre für den Follow-up für den Tod jeglicher Ursache.

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer Wirkung und senkt sowohl die basale als auch die postprandiale Plasmaglukose. Es stimuliert die Insulin-Sekretion nicht und induziert daher keine Hypoglykämie.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

- Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion durch Hemmung der Gluconeogenese und Glykogenolyse,
- moderate Steigerung der Insulin-Sensitivität im Muskelgewebe, dadurch Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -utilisation,
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Beeinflussung der Glykogensynthetase. Metformin erhöht die Transportkapazität spezifischer Membran-Glucosetransporter (GLUT-1 und GLUT-4).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf die Glykämie eine günstige Wirkung auf den Lipidstoffwechsel. Dies wurde in kontrollierten mittel- bis langfristigen klinischen Studien mit therapeutischen Dosen nachgewiesen: Metformin senkt den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel sowie den Triglyzeridspiegel.

Die prospektive randomisierte Studie (UKPDS) lieferte den Langzeitbeleg für die intensive Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus. Die Analyse der Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten, die nach Versagen rein diätetischer Maßnahmen mit Metformin behandelt wurden, zeigte:

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos jeglicher diabetesbezogenen Komplikation in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) im Vergleich zu Diät alleine (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0023$, sowie im Vergleich zu den Gruppen mit kombinierter Monotherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivat und Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0034$
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos der diabetesbezogenen Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,017$
- eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtmortalitätsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät alleine 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und gegenüber den kombinierten Sulfonylharnstoff-Derivat/Insulin-Monotherapiegruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$)
- eine signifikante Senkung des absoluten Myokardinfarktrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

AVANDAMET

Resorption

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Resorptionscharakteristika von Rosiglitazon und Metformin in der AVANDAMET-Tablette und denjenigen von Rosiglitazonmaleat- und Metforminhydrochlorid-Tabletten beobachtet.

Bei der Gabe von AVANDAMET an gesunde Freiwillige hatte die Einnahme einer Mahlzeit keinen Einfluss auf die AUC von Rosiglitazon oder Metformin. Postprandial waren $C_{\max}$ niedriger (22% Rosiglitazon und 15% Metformin) und $t_{\max}$ verzögert (um ca. 1,5 h bei Rosiglitazon und 0,5 h bei Metformin). Dieser Effekt der Mahlzeit wird nicht als klinisch signifikant betrachtet.

Die folgenden Angaben entsprechen den pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen in AVANDAMET enthaltenen Wirkstoffe:

Rosiglitazon

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon nach oraler Gabe sowohl einer 4 mg- als auch einer 8 mg-Dosis liegt bei ca. 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr 1 h nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrationen sind im therapeutischen Dosisbereich ungefähr proportional zur Dosis.

Die Gabe von Rosiglitazon mit der Nahrung führt zu keiner Veränderung in der Gesamtaufnahme (AUC), obwohl im Vergleich zu einer Nüchterngabe ein geringer Abfall von $C_{\max}$ (ca. 20 bis 28%) und eine Verzögerung von $t_{\max}$ (ca. 1,75 h) beobachtet wurden. Diese geringfügigen Veränderungen sind klinisch nicht signifikant. Es ist deshalb nicht notwendig, Rosiglitazon zu einer bestimmten Zeit in Beziehung zu den Mahlzeiten einzunehmen. Die Resorption von Rosiglitazon wird durch eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen nicht beeinflusst.

Verteilung

Bei gesunden Probanden beträgt das Verteilungsvolumen von Rosiglitazon ungefähr 14 l. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolisierung

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine Muttersubstanz unverändert ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glukuronsäure. Der Beitrag des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamtkativität beim Menschen ist nicht vollständig aufgeklärt und eine Beteiligung des Hauptmetaboliten an der Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Dies führt jedoch nicht zu Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Zielgruppe oder spezielle Populationen, da Leberfunktionsstörungen eine Kontraindikation darstellen und in den klinischen Phase-III-Studien eine beträchtliche Anzahl an älteren Patienten sowie Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion eingeschlossen waren.

In-vitro-Studien zeigen, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 metabolisiert wird, mit geringer Beteiligung von CYP2C9.

Da es zu keiner signifikanten *in-vitro*-Hemmung von CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A oder 4A durch Rosiglitazon kommt, besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für signifikante metabolisierungsbedingte Wechselwirkungen mit Substanzen, die über diese P450-Enzyme metabolisiert werden. Rosiglitazon zeigte *in-vitro* eine mäßige Hemmung von CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) und eine geringe Hemmung von CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (siehe Abschnitt 4.5). Eine *in-vivo*-Interaktionsstudie mit Warfarin zeigte, dass Rosiglitazon *in-vivo* nicht mit CYP2C9-Substraten interagiert.

Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance von Rosiglitazon liegt bei ungefähr 3 l/h, die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rosiglitazon bei ungefähr 3 bis 4 h. Es gibt keine Anzeichen für eine unerwartete Akkumulation von Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Harn. Ungefähr zwei Drittel der Dosis werden auf diesem Weg ausgeschieden, während die Ausscheidung über die Fäzes ungefähr 25% der Dosis ausmacht. Es wird keine unveränderte Substanz in Harn oder Fäzes ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit der radioaktiv markierten Substanz lag bei ungefähr 130 h, was zeigt, dass die

Elimination der Metaboliten sehr langsam erfolgt. Bei wiederholter Gabe ist eine Akkumulation der Metaboliten im Plasma zu erwarten, speziell die des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat), für den eine achtfache Akkumulation angenommen wird.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht: Die pharmakokinetische Analyse einer gepoolten Population zeigte keine deutlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon zwischen Männern und Frauen.

Ältere Patienten: In einer pharmakokinetischen Analyse gepoolter Populationen hatte das Alter der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon.

Kinder und Jugendliche: Eine pharmakokinetische Analyse einer Population von 96 Kindern im Alter von 10 bis 18 Jahren und einem Gewicht von 35 bis 178 kg erbrachte ähnliche Durchschnittswerte für die scheinbare orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen. Der individuelle Wert der scheinbaren oralen Clearance lag bei Kindern im gleichen Bereich wie bei Erwachsenen. Die scheinbare orale Clearance schien unabhängig vom Alter zu sein, stieg jedoch mit dem Gewicht der Kinder an.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit Zirrhose und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) waren die $C_{\max}$ - und AUC-Werte für nicht gebundenes Rosiglitazon 2- bzw. 3fach höher als bei gesunden Personen. Die interindividuelle Variabilität war hoch, mit einer bis zu 7fachen Differenz in den AUC-Werten des nicht gebundenen Anteils zwischen den einzelnen Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Es gibt keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Nierenerkrankungen im Endstadium, die eine chronische Hämodialyse benötigen.

Metformin

Resorption

Nach der oralen Gabe von Metformin wird $t_{\max}$ in 2,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg-Tablette Metformin liegt bei gesunden Probanden bei ca. 50 bis 60%. Nach oraler Gabe betrug die in den Fäzes wieder aufgefundene, nicht resorbierte Fraktion 20 bis 30%.

Die Metformin-Resorption ist nach oraler Gabe saturierbar und unvollständig. Es wird eine nicht-lineare Pharmakokinetik der Metformin-Resorption angenommen. Bei den gebräuchlichen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 h erreicht und liegen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überschritten die maximalen Metformin-Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) selbst nach der Maximaldosis nicht den Wert von 4 µg/ml.

Die Resorption von Metformin wird durch die Einnahme einer Mahlzeit verringert und geringfügig verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg wurden eine um 40% niedrigere maximale Plasmakonzentration, eine Verringerung der AUC um 25% und eine Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 min beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Verringerung ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in Erythrozyten. Die Maximalkonzentration im Blut ist niedriger als im Plasma und wird ungefähr zeitgleich erreicht. Die Erythrozyten stellen höchstwahrscheinlich ein zweites Verteilungskompartiment dar. Das mittlere V_d liegt zwischen 63 und 276 l.

Metabolisierung

Metformin wird unverändert im Harn ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin von > 400 ml/min weist auf eine Elimination durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach oraler Gabe beträgt die offensichtliche terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zu der des Kreatinins herabgesetzt, so dass es zu einer längeren Eliminationshalbwertszeit und somit zu erhöhten Metformin-Konzentrationen im Plasma kommt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination der in AVANDAMET enthaltenen Produkte wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Rosiglitazon bzw. Metformin jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Rosiglitazon

Unerwünschte Effekte, die in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden und eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung haben, sind folgende: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, des ALT-Plasmaspiegels (nur beim Hund) und des Fettgewebes wurden ebenfalls beobachtet. Ähnliche Effekte wurden mit anderen Thiazolidindionen beobachtet.

In Reproduktionstoxizitäts-Studien war die Gabe von Rosiglitazon bei Ratten in der mittleren bis späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östrogen- und Progesteronsynthese und senkte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Auswirkungen auf den Östrus/menstruellen Zyklus und die Fertilität (siehe Abschnitt 4.4).

In einem Tiermodell für die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) erhöhte die Behandlung mit Rosiglitazon in der 200fach pharmakologisch wirksamen Dosis die Tumormenge im Dickdarm. Die Bedeutung dieses Befundes ist unbekannt. In *in-vitro*-Untersuchungen an menschlichen Kolonkarzinomzellen förderte Rosiglitazon jedoch deren Differenzierung und die Umkehr mutationsbedingter Veränderungen. Ferner war Rosiglitazon in einer Reihe von *in-vivo*- und *in-vitro*-Genotoxizitätsstudien nicht genotoxisch und es gab keine Hinweise für das Auftreten von Kolontumoren in den Kanzerogenitätsstudien mit Rosiglitazon an zwei Nagetierspezies.

Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium
Hypromellose (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose-Monohydrat
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Eisenoxid gelb (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blister (PVC/PVdC/Aluminium); Packungen mit 14, 28, 56, 112 (2 x 56), 168 (3 x 56) und 180 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 2003
Datum der letzten Verlängerung: 20. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 4 mg Rosiglitazon (als Rosiglitazonmaleat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 780 mg Metformin).

Sonstige Bestandteile

Jede Tablette enthält Lactose (etwa 23 mg).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosafarbene Filmtabletten, auf der einen Seite mit „gsk“ und auf der anderen mit „4/1000“ gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AVANDAMET ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten:

- deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- bei oraler Dreifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivaten bei Patienten, deren Blutzucker trotz oraler Zweifach-Kombinationstherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Derivat unzureichend eingestellt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für die verschiedenen Dosierungsschemata ist AVANDAMET in den geeigneten Stärken verfügbar.

Die AVANDAMET-Therapie wird üblicherweise in der Dosierung 4 mg/Tag Rosiglitazon plus 2000 mg/Tag Metforminhydrochlorid eingeleitet.

Die Rosiglitazon-Dosis kann nach acht Wochen auf 8 mg/Tag erhöht werden, wenn eine bessere Blutzuckereinstellung erforderlich ist. Die empfohlene maximale Tagesdosis von AVANDAMET beträgt 8 mg Rosiglitazon plus 2000 mg Metforminhydrochlorid.

Die Gesamttagesdosis von AVANDAMET sollte in zwei separaten Dosen verabreicht werden.

Vor einer Umstellung der Behandlung des Patienten auf AVANDAMET kann eine Adjustierung der Rosiglitazon-Dosis (zusätzlich zur optimalen Metformin-Dosis) erwogen werden.

Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine direkte Umstellung von der Metformin-Monotherapie auf AVANDAMET erwogen werden.

Die Einnahme von AVANDAMET mit oder unmittelbar nach der Mahlzeit kann die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Symptome reduzieren.

Orale Dreifach-Kombinationstherapie (Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff-Derivat) (siehe Abschnitt 4.4)

- Patienten, die Metformin und ein Sulfonylharnstoff-Derivat erhalten: Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET mit einer Dosierung von 4 mg/Tag Rosiglitazon eingeleitet werden, wobei die Metformindosis ersetzt, die bereits eingenommen wird. Eine Steigerung der Rosiglitazonkomponente auf 8 mg/Tag sollte vorsichtig erfolgen. Es sollte eine angemessene medizinische Untersuchung vorausgehen, um das Risiko für das Auftreten einer Flüssigkeitsretention einschätzen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Patienten, die eine orale Dreifach-Kombinationstherapie erhalten: Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET die Rosiglitazon- und Metformindosis ersetzen, die bereits eingenommen wird.

Wenn es angemessen ist, kann AVANDAMET zur Vereinfachung der Behandlung eingesetzt werden, um bei einer bestehenden oralen Zweifach- oder Dreifachtherapie gleichzeitig Rosiglitazon und Metformin zu ersetzen.

Ältere Patienten

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu einer verminderten Nierenfunktion neigen, sollte die Nierenfunktion bei älteren Patienten, die AVANDAMET einnehmen, regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

AVANDAMET darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder einer eingeschränkten Nierenfunktion, z. B. Serum-Kreatinin $> 135 \mu\text{mol/l}$ bei Männern und $> 110 \mu\text{mol/l}$ bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance $< 70 \text{ ml/min}$ (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

AVANDAMET wird nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für diese Altersgruppe vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

AVANDAMET ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon, Metforminhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzschwäche in der Vorgeschichte (New York Heart Association (NYHA) Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie
 - Herz- oder respiratorische Insuffizienz
 - kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
 - Schock
- Leberfunktionsstörungen
- akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.4)
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, z. B. Serum-Kreatinin $> 135 \mu\text{mol/l}$ bei Männern und $> 110 \mu\text{mol/l}$ bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance $< 70 \text{ ml/min}$ (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie:
 - Dehydratation
 - schwere Infektionen

- Schock
- intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4)
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber ernste metabolische Komplikation, die aufgrund einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Metformin-Therapie wurden primär bei diabetischen Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte reduziert werden, indem auch sonstige Risikofaktoren für ihr Auftreten wie schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und jegliche mit Hypoxie einhergehende Zustände überprüft werden.

Diagnose:

Kennzeichnend für eine Laktatazidose sind azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie mit nachfolgendem Koma. Diagnosesichernde Laborbefunde sind verringerter Blut-pH, Plasmalaktat-Konzentrationen über 5 mmol/l sowie eine Zunahme der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Verdacht auf eine metabolische Azidose sollte die Therapie mit dem Arzneimittel abgesetzt und der Patient stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Da die Ausscheidung von Metformin über die Nieren erfolgt, sollten die Serum-Kreatininspiegel regelmäßig kontrolliert werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serum-Kreatininspiegel an der Obergrenze des Normbereiches liegt, und bei älteren Patienten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist daher in Situationen geboten, die eine Störung der Nierenfunktion bewirken können, z. B. bei Beginn einer blutdrucksenkenden oder diuretischen Therapie oder wenn eine Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) eingeleitet wird.

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können eine Flüssigkeitsretention verursachen, durch die Anzeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz verschlimmert oder ausgelöst werden können. Rosiglitazon kann zu einer dosisabhängigen Flüssigkeitsretention führen. Der mögliche Beitrag der Flüssigkeitsretention zur Gewichtszunahme sollte im Einzelfall bewertet werden, da eine schnelle und übermäßige Gewichtszunahme sehr selten als Zeichen einer Flüssigkeitsretention berichtet wurde. Alle Patienten, besonders diejenigen, die gleichzeitig mit Insulin oder auch mit Sulfonylharnstoffen therapiert werden, die ein Risiko für Herzinsuffizienz oder eine verminderte kardiale Leistungsreserve haben, sollten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention, einschließlich einer Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz beobachtet werden. AVANDAMET muss abgesetzt werden, wenn eine Verschlechterung der kardialen Funktion auftritt.

Die Anwendung von AVANDAMET in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin kann mit einem erhöhten Risiko einer Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Entscheidung, AVANDAMET in einer Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff zu verabreichen, sollten auch alternative Therapien erwogen werden. Es wird eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, wenn AVANDAMET in Kombination mit Insulin oder auch mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird.

Häufiger berichtet wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Krankheitsgeschichte; Ödeme und Herzinsuffizienz traten auch häufiger auf bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz. Bei Patienten über 75 Jahren ist Vorsicht geboten aufgrund von begrenzten Erfahrungen in dieser Altersgruppe. Da

NSAR, Insulin und Rosiglitazon alle zu einer Flüssigkeitsretention führen können, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko einer Ödembildung erhöhen.

Kombination mit Insulin

In klinischen Prüfungen ist eine erhöhte Inzidenz an Herzinsuffizienz beobachtet worden, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde. Insulin und Rosiglitazon stehen beide mit Flüssigkeitsretention in Zusammenhang, eine gleichzeitige Anwendung könnte das Risiko von Ödemen und einer ischämischen Herzerkrankung erhöhen. Insulin sollte nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung zusätzlich zu einer bestehenden Rosiglitazontherapie angewendet werden.

Myokardiale Ischämie

Eine retrospektive Analyse von Daten aus 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien zeigte, dass die Behandlung mit Rosiglitazon mit einem erhöhten Risiko von myokardialen ischämischen Ereignissen verbunden sein könnte. Allerdings sind die verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko kardialer Ischämien in ihrer Gesamtheit nicht eindeutig (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen begrenzte klinische Daten bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung und/oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vor. Deshalb wird, als Vorsichtsmaßnahme, die Anwendung von Rosiglitazon bei diesen Patienten nicht empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Symptomen einer myokardialen Ischämie.

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde nicht im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Anbetracht des Risikos, dass diese Patienten eine Herzinsuffizienz entwickeln, sollte eine Therapie nicht bei Patienten begonnen werden, die ein akutes koronares Ereignis haben und während einer akuten Phase sollte Rosiglitazon abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überwachung der Leberfunktion

Nach der Markteinführung von Rosiglitazon wurde in Anwendungsbeobachtungen über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten ($\text{ALT} > \text{das 2,5fache der oberen Grenze des Normbereiches}$) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit AVANDAMET und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die AVANDAMET-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzymspiegel ($\text{ALT} > \text{das 2,5fache der oberen Grenze des Normbereiches}$) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Lebererkrankung nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der AVANDAMET-Therapie auf mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normbereiches ansteigen, sollen die Leberenzymspiegel so bald wie möglich erneut bestimmt werden. Wenn die ALT-Spiegel auf mehr als dem Dreifachen der oberen Normgrenze verbleiben, ist die Behandlung zu beenden. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die eine Funktionsstörung der Leber vermuten lassen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Urin, müssen die Leberenzyme überprüft werden. Die Entscheidung darüber, ob die Behandlung des Patienten mit AVANDAMET fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Wenn ein Ikterus beobachtet wird, ist die Therapie zu beenden.

Augenerkrankungen

Nach Markteinführung wurde über erstmaliges Auftreten oder eine Verschlechterung eines Diabetes-bedingten Makulaödems mit verminderter Sehschärfe in Zusammenhang mit Thiazolidindion-Derivaten, einschließlich Rosiglitazon, berichtet. Viele dieser Patienten berichteten über gleichzeitig auftretende periphere Ödeme. Es ist unklar, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Rosiglitazon und dem Makulaödem gibt. Die behandelnden Ärzte sollten jedoch die Möglichkeit eines Makulaödems in Betracht ziehen, wenn Patienten über Beeinträchtigungen in der Sehschärfe berichten. Eine Überweisung an einen Augenarzt sollte in diesem Fall erwogen werden.

Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Rosiglitazon wurde eine dosisabhängige Zunahme des Körpergewichtes nachgewiesen, die in Kombination mit Insulin noch verstärkt wurde. Das Körpergewicht sollte deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzversagen einhergehen könnte.

Anämie

Die Behandlung mit Rosiglitazon ist mit einer dosisabhängigen Abnahme der Hämoglobinwerte verbunden. Bei Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten vor Behandlungsbeginn besteht während der Behandlung mit AVANDAMET ein erhöhtes Risiko einer Anämie.

Hypoglykämie

Bei Patienten, die AVANDAMET in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin erhalten, besteht das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten und eine Dosisreduktion der gleichzeitig verabreichten Medikation kann daher erforderlich sein.

Operationen

Da AVANDAMET Metforminhydrochlorid enthält, sollte die Therapie 48 Stunden vor einem elektiven Eingriff unter Vollnarkose abgesetzt und in der Regel frühestens 48 Stunden postoperativ wieder fortgesetzt werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen kann zu einer Niereninsuffizienz führen. Da AVANDAMET den Wirkstoff Metformin enthält, sollte es vor oder zum Zeitpunkt einer solchen Untersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach wieder fortgesetzt werden, allerdings nur, wenn die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Knochenerkrankungen

Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere weiblichen Patienten, die Rosiglitazon erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Frakturen trat in den oberen und distalen unteren Extremitäten auf. Bei Frauen wurde diese erhöhte Häufigkeit nach einem Jahr der Behandlung festgestellt und blieb während der Langzeitbehandlung bestehen. Das Frakturrisiko sollte bei Patienten, besonders bei Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt werden, berücksichtigt werden.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

In klinischen Studien wurden prämenopausale Frauen mit Rosiglitazon behandelt. Obwohl in präklinischen Studien ein hormonelles Ungleichgewicht beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), wurden keine signifikanten unerwünschten Wirkungen, die mit Menstruationsstörungen einhergingen, beobachtet. Als eine Folge der verbesserten Insulin-Empfindlichkeit kann bei durch Insulin-Resistenz anovulatorischen Patientinnen wieder eine Ovulation ausgelöst werden. Patientinnen sollten sich des Risikos einer Schwangerschaft bewusst sein (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte AVANDAMET mit Vorsicht angewendet werden aufgrund der Wirkung auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus sollte AVANDAMET bei gleichzeitiger Gabe von kationischen Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), mit Vorsicht angewendet werden aufgrund der Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin (siehe Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerkontrolle sollte engmaschig durchgeführt werden. Eine Anpassung der AVANDAMET-Dosierung innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden.

Alle Patienten sollten ihre Diät mit einer regelmäßig über den Tag verteilten Kohlenhydratzufuhr einhalten. Übergewichtige Patienten sollten ihre Reduktionsdiät fortsetzen.

Die üblichen Labortests zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.

AVANDAMET Tabletten enthalten Lactose und dürfen daher bei Patienten mit seltener hereditärer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine eigenen Interaktionsstudien mit AVANDAMET durchgeführt, jedoch hat die gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe im Rahmen klinischer Studien und auf breiter Basis in der klinischen Praxis zu keinen unerwarteten Wechselwirkungen geführt. Die folgenden Angaben entsprechen dem Stand der Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen (Rosiglitazon und Metformin).

Bei akuter Alkoholintoxikation (besonders nach Fasten, bei Mangelernährung oder Leberinsuffizienz) besteht aufgrund des in AVANDAMET enthaltenen Wirkstoffs Metformin ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollten Alkohol und alkoholhaltige Arzneimittel gemieden werden.

Kationische Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können mit Metformin aufgrund ihrer Konkurrenz um die allgemeinen renalen tubulären Transportsysteme interagieren. Eine Studie mit sieben gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Gabe von 400 mg Cimetidin 2-mal täglich die systemische Exposition (AUC) von Metformin um 50% und C_{max} um 81% steigert. Daher sollte eine enge Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Dosisanpassung innerhalb der empfohlenen Dosierung erfolgen sowie auch eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien ergaben, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 und nur in einem geringen Ausmaß durch CYP2C9 metabolisiert wird.

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um das Zweifache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Rosiglitazondosierung erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Rosiglitazon mit Rifampicin (einem CYP2C8-Induktor) resultierte in der Senkung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon um 66%. Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) ebenfalls die Verfügbarkeit von Rosiglitazon beeinflussen. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C9-Substraten oder -Inhibitoren sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Gabe von Rosiglitazon mit den oralen Antidiabetika Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet nach der gleichzeitigen Gabe von Rosiglitazon und Digoxin, dem CYP2C9-Substrat Warfarin oder den CYP3A4-Substraten Nifedipin, Ethinylestradiol oder Norethisteron.

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann zu Niereninsuffizienz führen, wodurch es zur Kumulation von Metformin und dem Risiko einer Laktatazidose kommen kann. Daher sollte Metformin vor oder zum Zeitpunkt einer Kontrastuntersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach

wieder fortgesetzt werden, allerdings nur dann, wenn die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Glucocorticoide (systemisch und lokal gegeben), Beta-2-Sympathomimetika und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte informiert werden und, insbesondere zu Beginn einer solchen Behandlung, sollte der Blutzucker häufiger kontrolliert werden. Falls erforderlich, ist die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit dem anderen Arzneimittel anzupassen.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, ist die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit einem solchen Arzneimittel anzupassen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für AVANDAMET liegen keine präklinischen oder klinischen Daten zur Exposition in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor.

Es wurde berichtet, dass Rosiglitazon die Plazenta passiert und im Gewebe des Fötus nachweisbar ist.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Rosiglitazon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollte AVANDAMET während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei Schwangerschaftswunsch einer Patientin oder eingetretener Schwangerschaft sollte die Behandlung mit AVANDAMET beendet werden, es sei denn, dass der erwartete Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Sowohl Rosiglitazon als auch Metformin wurden in der Milch von Versuchstieren gefunden. Es ist nicht bekannt, ob es beim Stillen zu einer Arzneimittelexposition des Säuglings kommt. Daher darf AVANDAMET bei Frauen in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AVANDAMET hat keinen oder einen lediglich vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen für die beiden Einzelkomponenten von AVANDAMET aufgeführt. Eine Nebenwirkung der Fixkombination wird nur dann aufgeführt, wenn sie nicht bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe von AVANDAMET beobachtet wurde oder wenn sie häufiger aufgetreten ist als bei einem der beiden einzelnen Wirkstoffe.

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten. Die Häufigkeitsangaben basieren auf klinischen Studien und spiegeln möglicherweise nicht die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wider, die in der normalen klinischen Praxis auftreten. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

AVANDAMET

Daten aus Doppelblindstudien bestätigen, dass das Sicherheitsprofil der gleichzeitigen Anwendung von Rosiglitazon und Metformin dem kombinierten Nebenwirkungsprofil der beiden Medikamente ähnlich ist. Die begrenzten Daten zu AVANDAMET entsprechen ebenfalls diesem kombinierten Nebenwirkungsprofil.

Daten aus klinischen Studien (Hinzufügen von Insulin zu einer bestehenden AVANDAMET-Therapie)

In einer einzigen Studie (n=322), in der Patienten mit einer bestehenden AVANDAMET-Therapie zusätzlich Insulin erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet, außer jenen, die entweder bereits für AVANDAMET oder Kombinationstherapien mit Rosiglitazon bekannt sind. Das Risiko von Nebenwirkungen, die mit einer Flüssigkeitsretention in Zusammenhang stehen, und einer Hypoglykämie ist jedoch erhöht, wenn AVANDAMET in Kombination mit Insulin angewendet wird.

Rosiglitazon

Daten aus klinischen Studien

Nachfolgend werden Nebenwirkungen für jedes Behandlungsschema nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet. Für dosisabhängige Nebenwirkungen bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf die höhere Rosiglitazondosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, den vorbestehenden Gesundheitszustand und die Ausgangsdaten der Patienten.

Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die von mehr als 5.000 mit Rosiglitazon behandelten Patienten aus klinischen Studien ermittelt wurden. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen in der Tabelle in absteigender Häufigkeit für die Rosiglitazon-Monotherapie dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

Tabelle 1: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Rosiglitazon ermittelt

Nebenwirkungen	Häufigkeiten der Nebenwirkungen getrennt nach Behandlungsschema		
	Rosiglitazon-Monotherapie	Rosiglitazon mit Metformin	Rosiglitazon mit Metformin und Sulfonylharnstoff
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig
Granulozytopenie			Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig		
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig		
Hypoglykämie		Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel*		Häufig	
Kopfschmerzen*			Häufig
Herzerkrankungen			
Herzinsuffizienz ²		Häufig	Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig	
Myalgie*			Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödeme	Häufig	Häufig	Sehr häufig

* Die Häufigkeit für das Auftreten dieser Ereignisse wurde in den Placebogruppen der klinischen Studien als „häufig“ klassifiziert.

¹ Hypercholesterinämie wurde bei bis zu 5,3% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten berichtet (orale Monotherapie, Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie). Die Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels war mit einer Erhöhung sowohl des LDL-Cholesterins als auch des HDL-Cholesterins verbunden, wobei das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterin aber unverändert blieb oder sich in Langzeitstudien verbesserte. Insgesamt waren diese Anstiege im Allgemeinen leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Therapieabbruch.

² Herzinsuffizienz wurde häufiger beobachtet, wenn Rosiglitazon bestehenden Behandlungsschemata mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (entweder als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie) und schien häufiger bei einer Tagesdosis von 8 mg Rosiglitazon als mit 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz lag bei der oralen Dreifach-Kombinationstherapie bei der wichtigsten Doppelblindstudie bei 1,4%, verglichen mit 0,4% bei der oralen Zweifach-Kombinationstherapie von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz in Kombination mit Insulin (wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde) lag bei 2,4%, bei Insulin allein bei 1,1%. Darüber hinaus hat bei

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der NYHA Klassen I bis II eine placebokontrollierte Ein-Jahresstudie eine Verschlechterung oder mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei 6,4% der mit Rosiglitazon behandelten Patienten gezeigt. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 3,5%.

³ In einer retrospektiven Datenanalyse von 42 gepoolten klinischen Kurzzeitstudien war die Gesamtinzidenz von Ereignissen, die typischerweise in Verbindung mit kardialer Ischämie auftreten, höher bei Behandlungsschemata mit Rosiglitazon (2,00%) gegenüber einer Kombination von aktiven Kontrollen und Placebo (1,53%) (relatives Risiko [HR] 1,30 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,004 – 1,69]). Dieses Risiko war höher, wenn Rosiglitazon zu einer bestehenden Insulintherapie hinzugefügt wurde oder wenn die Patienten wegen einer bekannten ischämischen Herzerkrankung Nitrate einnahmen. Bei einer Aktualisierung zu dieser retrospektiven Analyse, bei der 10 weitere Studien eingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien erfüllten, aber zur Zeit der ursprünglichen Auswertung noch nicht verfügbar waren, unterschied sich die Gesamtrate an Ereignissen, die typischerweise mit kardialer Ischämie verbunden sind, nicht statistisch signifikant zwischen den Rosiglitazon-Regimen (2,21 %) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsregimen (2,08 %) [HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)]. In einer prospektiven kardiovaskulären Outcome-Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre) waren die primären Endpunktereignisse von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisation zwischen Rosiglitazon und den aktiven Vergleichssubstanzen ähnlich [HR 0,99 (95 % KI 0,85 – 1,16)]. In zwei weiteren, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, klinischen Langzeitstudien (9.620 Patienten, Studiendauer bei jeder Studie > 3 Jahre), in denen Rosiglitazon mit anderen zugelassenen oralen Antidiabetika oder Placebo verglichen wurde, konnte das potenzielle Risiko einer kardialen Ischämie weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. In ihrer Gesamtheit lassen die verfügbaren Daten keinen eindeutigen Schluss hinsichtlich des Risikos für eine kardiale Ischämie zu.

⁴ Langzeitstudien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Knochenfrakturen bei Patienten, insbesondere bei den weiblichen Patienten, die Rosiglitazon einnehmen. In einer Monotherapiestudie war die Inzidenz bei den Frauen unter Rosiglitazon 9,3% (2,7 Patienten pro 100 Patientenjahre) verglichen mit 5,1% (1,5 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Metformin oder 3,5% (1,3 Patienten pro 100 Patientenjahre) für Glibenclamid. In einer weiteren Langzeitstudie fand sich eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen für Patienten in der kombinierten Rosiglitazon-Gruppe verglichen zur aktiven Kontrolle [8,3% vs 5,3%, Risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 – 1,97)]. Das Risiko einer Fraktur scheint bei Frauen im Vergleich zur Kontrolle [11,5% vs 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 – 2,41)] höher zu sein als bei Männern im Vergleich zur Kontrolle [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 – 1,77)]. Zusätzliche Daten sind nötig, um feststellen zu können, ob ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Männern nach einem längeren Follow-up vorliegt. Die Mehrzahl der Frakturen wurde für die oberen Extremitäten und für die distalen unteren Extremitäten berichtet (Siehe Abschnitt 4.4).

In doppelblinden klinischen Studien mit Rosiglitazon trat eine Erhöhung der ALT auf über den dreifachen Wert der Obergrenze des Normbereiches gleich häufig auf wie unter Placebo (0,2%) und seltener als bei den wirksamen Vergleichssubstanzen (0,5% Metformin/Sulfonylharnstoffe). Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen in Bezug auf das hepatobiliäre System war bei allen Behandlungsgruppen < 1,5% und ähnlich wie der bei Placebo.

Daten nach Markteinführung

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien identifiziert wurden, werden in Tabelle 2 Nebenwirkungen angegeben, die nach der Markteinführung von Rosiglitazon ermittelt wurden.

Tabelle 2: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Schnelle und übermäßige Gewichtszunahme	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)	
Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten
Augenerkrankungen	
Makulaödem	Selten
Herzerkrankungen	
Herzinsuffizienz/Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion (v. a. erhöhte Transaminasen) ⁵	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Erkrankungen des Immunsystems)	
Angioödem	Sehr selten
Hautreaktionen (z. B. Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag)	Sehr selten

⁵ Es wurde über seltene Fälle von erhöhten Leberenzymwerten und hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde über einen tödlichen Verlauf berichtet.

Metformin

Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung

Tabelle 3 gibt die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit an. Die Häufigkeiten basieren auf den Informationen, die aus der Fachinformation für Metformin in der EU erhältlich sind.

Tabelle 3: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus Daten aus klinischen Prüfungen und nach Markteinführung ermittelt

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Symptome ⁶	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Laktatazidose	Sehr selten
Vitamin-B12-Mangel ⁷	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Metallischer Geschmack	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberfunktionsstörungen	Sehr selten
Hepatitis	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria	Sehr selten
Erythem	Sehr selten
Pruritus	Sehr selten

⁶ Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten zu Therapiebeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab.

⁷ Eine Langzeittherapie mit Metformin wurde in Zusammenhang mit einer Verringerung der Resorption von Vitamin-B12 gebracht, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastäre Anämie).

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von AVANDAMET liegen keine Daten vor.

Begrenzte Daten liegen zur Überdosierung von Rosiglitazon beim Menschen vor. In klinischen Studien an Freiwilligen wurde Rosiglitazon in oralen Einzeldosen von bis zu 20 mg gegeben und wurde gut vertragen.

Durch eine hohe Überdosis von Metformin (bzw. bei gegebenem Laktatazidoserisiko) kann es zu einer Laktatazidose kommen, die ein medizinischer Notfall ist und eine Behandlung in einem Krankenhaus erfordert.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die je nach klinischem Zustand des Patienten geeigneten unterstützenden Maßnahmen einzuleiten. Die effektivste Maßnahme zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse, allerdings kann Rosiglitazon aufgrund seiner hohen Eiweißbindung nicht durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD03

In AVANDAMET sind zwei Antidiabetika mit einander ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus miteinander kombiniert: das zur Klasse der Thiazolidindione gehörende Rosiglitazonmaleat und das zur Klasse der Biguanide gehörende Metforminhydrochlorid.

Thiazolidindione wirken primär über die Verringerung der Insulin-Resistenz, Biguanide über die Senkung der endogenen hepatischen Glucosebildung.

Rosiglitazon

Rosiglitazon ist ein selektiver Agonist am nukleären PPAR γ -Rezeptor (peroxisome proliferator activated receptor gamma) und gehört zur Klasse der Thiazolidindione der antidiabetisch wirkenden Arzneimittel. Es senkt den Blutzucker durch Verringerung der Insulin-Resistenz am Fettgewebe, an der Skelettmuskulatur und an der Leber.

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in einigen Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes mellitus bewahrte Rosiglitazon außerdem die Funktion der β -Zellen, was sich an der erhöhten Masse und dem Insulin-Gehalt der Pankreasinseln zeigte, und verhinderte die Entwicklung einer manifesten Hyperglykämie. Rosiglitazon stimulierte nicht die pankreatische Insulin-Sekretion und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (ein Para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte im Glucosetoleranz-Test an adipösen Mäusen eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig geklärt.

In klinischen Studien setzte die Blutzucker-senkende Wirkung von Rosiglitazon allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des Nüchtern-Blutzuckers (FPG) nach ungefähr 8 Wochen der Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ist verknüpft mit einer Reduktion sowohl des Nüchtern-Blutzuckers als auch des postprandialen Blutzuckers.

Rosiglitazon war mit Gewichtszunahmen verbunden. In Studien zum Pathomechanismus wurde gezeigt, dass die Gewichtszunahme vorwiegend durch vermehrtes subkutanes Fett bedingt ist, wobei viszerales und intrahepatisches Fett vermindert wird.

In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus verringerte Rosiglitazon in Kombination mit Metformin die Insulin-Resistenz und verbesserte die pankreatische β -Zellfunktion. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle war ebenfalls mit einer signifikanten Senkung der freien Fettsäuren verbunden. Als eine Konsequenz der unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen hatte die Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff-Derivat oder mit Metformin synergistische Effekte auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

In Studien mit einer maximalen Dauer von drei Jahren zeigte Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe bei der Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin eine anhaltende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (FPG und HbA1c). Ein stärkerer Blutzucker-senkender Effekt wurde bei übergewichtigen Patienten beobachtet. Eine Outcome-Studie mit Rosiglitazon ist nicht abgeschlossen, daher sind die langfristigen Vorteile einer verbesserten Blutzuckerkontrolle durch Rosiglitazon nicht belegt.

Es wurde eine 24-wöchige, aktiv-kontrollierte klinische Studie mit 197 Kindern (im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus durchgeführt (Rosiglitazon bis zu 8 mg täglich oder Metformin bis zu 2000 mg täglich). Eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c Wertes verglichen mit dem Ausgangswert wurde nur in der Metformin-Gruppe erreicht. Rosiglitazon verfehlte den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegen Metformin. Nach Behandlung mit Rosiglitazon wurden keine neuen Sicherheitsrisiken bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Typ-2-Diabetes mellitus-

Patienten gefunden. Es liegen keine Langzeit-Wirksamkeitsdaten oder -Sicherheitsdaten für Kinder vor.

ADOPT („A Diabetes Outcome Progression Trial“) war eine multizentrische, doppel-blinde, kontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Jahren (mittlere Behandlungsdauer 4 Jahre), in der bei 4.351 medikamentös nicht-vorbehandelten Patienten mit kürzlich (≤ 3 Jahre) diagnostiziertem Typ-2-Diabetes Rosiglitazon in einer Dosierung von 4 bis 8 mg/Tag mit Metformin (500 mg bis 2.000 mg/Tag) und Glibenclamid (2,5 bis 15 mg/Tag) verglichen wurde. Während des Studienverlaufes (bis zu einer Behandlungsdauer von 72 Monaten) reduzierte die Behandlung mit Rosiglitazon signifikant das Risiko des Versagens einer Monotherapie (Nüchternblutzucker $> 10,0$ mmol/l bzw. > 180 mg/dl) um 63% verglichen mit Glibenclamid (relatives Risiko 0,37; Konfidenzintervall 0,30 bis 0,45) und um 32% verglichen mit Metformin (relatives Risiko 0,68; Konfidenzintervall 0,55 bis 0,85). Dies entspricht einer kumulierten Häufigkeit eines Therapieversagens von 10,3% für Rosiglitazon, 14,8% für Metformin und 23,3% für mit Glibenclamid behandelte Patienten. Insgesamt schieden 43% der Patienten aus der Rosiglitazon-Gruppe, 47% aus der Glibenclamid-Gruppe und 42% aus der Metformin-Gruppe aus Gründen aus, die nicht mit einem Therapieversagen verbunden waren. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die Progression der Erkrankung oder auf mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Ereignisse wurden nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie waren die beobachteten Nebenwirkungen konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil für jede der Behandlungsmethoden, einschließlich einer anhaltenden Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Bei Frauen wurde während der Einnahme von Rosiglitazon zusätzlich eine erhöhte Anzahl von Knochenfrakturen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die RECORD-Studie (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) war eine große (4.447 Patienten), offene, prospektive, kontrollierte Studie (mittlere Follow-up Dauer 5,5 Jahre), bei der Patienten mit Typ-II-Diabetes, der mit Metformin oder Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt war, für eine zusätzliche Gabe von Rosiglitazon oder Metformin oder Sulfonylharnstoff randomisiert wurden. Die mittlere Dauer des Diabetes bei diesen Patienten betrug ca. 7 Jahre. Der adjudizierte primäre Endpunkt war eine kardiovaskuläre Hospitalisation (einschließlich einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärer Tod. Die mittleren Dosen zum Ende der randomisierten Behandlung sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Randomisierte Behandlung†	Mittlere (SD) Dosis zum Ende der randomisierten Behandlung
Rosiglitazon (plus entweder Sulfonylharnstoff oder Metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulphonylharnstoff (Basistherapie Metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (Basistherapie Sulphonylharnstoff)	1995,5 (682,6) mg

* Ähnliche wirksame Dosen (d. h. ca. die Hälfte der maximalen Dosis) für andere Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid).

† Patienten, die die gemäß Randomisierung vorgesehene Medikation in Kombination mit der richtigen Basistherapie eingenommen haben und bei denen auswertbare Daten vorlagen.

Für Rosiglitazon wurde kein Unterschied in der Anzahl der adjudizierten primären Endpunktereignisse (321/2.220) verglichen mit der aktiven Kontrolle (323/2.227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16) beobachtet und damit das vorab definierte Nicht-Unterlegenheits-Kriterium von 1,20 (p-Wert für Nicht-Unterlegenheit $p = 0,02$) erreicht. HR und KI für die sekundären Haupt-Endpunkte waren: Tod jeglicher Ursache (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulärer Tod (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akuter Myokardinfarkt (HR 1,14, KI 0,80-1,63) und Schlaganfall (HR 0,72, KI 0,49-1,06). In einer Substudie war nach 18 Monaten die duale Add-on-Therapie mit Rosiglitazon der Kombination von Sulfonylharnstoff plus Metformin hinsichtlich einer Senkung des HbA1c nicht unterlegen. In der Endauswertung nach 5 Jahren wurde während der Behandlung mit einer

randomisierten Dual-Kombinationstherapie bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 0,14% beobachtet; im Gegensatz dazu kam es bei Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben worden war, zu einem Anstieg von 0,17% ($p < 0,0001$ für einen Unterschied in der Behandlung). Bei Patienten, bei denen Rosiglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff gegeben worden war, wurde eine adjustierte mittlere Senkung des HbA1c von 0,24% beobachtet, im Vergleich zu einer Senkung des HbA1c von 0,10% bei Patienten, die Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff erhalten hatten ($p = 0,0083$ für einen Unterschied in der Behandlung). Es gab einen signifikanten Anstieg an Herzinsuffizienzen (tödlich und nicht-tödlich), (HR 2,10, KI 1,35-3,27) und an Knochenfrakturen (Risk Ratio 1,57, KI 1,26-1,97) bei den Rosiglitazon enthaltenden Therapie-Schemata im Vergleich mit der aktiven Kontrollbehandlung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Insgesamt schieden 564 Patienten aus dem kardiovaskulären Follow-up aus, was einem Anteil von 12,3% der Rosiglitazon-Patienten und von 13% der Patienten im Kontrollarm entspricht. Dies entspricht 7,2% verlorener Patientenjahre für den kardiovaskulären Follow-up und 2,0% verlorener Patientenjahre für den Follow-up für den Tod jeglicher Ursache.

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer Wirkung und senkt sowohl die basale als auch die postprandiale Plasmaglukose. Es stimuliert die Insulin-Sekretion nicht und induziert daher keine Hypoglykämie.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

- Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion durch Hemmung der Gluconeogenese und Glykogenolyse,
- moderate Steigerung der Insulin-Sensitivität im Muskelgewebe, dadurch Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -utilisation,
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Beeinflussung der Glykogensynthetase. Metformin erhöht die Transportkapazität spezifischer Membran-Glucosetransporter (GLUT-1 und GLUT-4).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf die Glykämie eine günstige Wirkung auf den Lipidstoffwechsel. Dies wurde in kontrollierten mittel- bis langfristigen klinischen Studien mit therapeutischen Dosen nachgewiesen: Metformin senkt den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel sowie den Triglyzeridspiegel.

Die prospektive randomisierte Studie (UKPDS) lieferte den Langzeitbeleg für die intensive Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus. Die Analyse der Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten, die nach Versagen rein diätetischer Maßnahmen mit Metformin behandelt wurden, zeigte:

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos jeglicher diabetesbezogenen Komplikation in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) im Vergleich zu Diät alleine (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p = 0,0023$, sowie im Vergleich zu den Gruppen mit kombinierter Monotherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivat und Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p = 0,0034$
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos der diabetesbezogenen Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p = 0,017$
- eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtmortalitätsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät alleine 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,011$) und gegenüber den kombinierten Sulfonylharnstoff-Derivat/Insulin-Monotherapiegruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,021$)
- eine signifikante Senkung des absoluten Myokardinfarktrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p = 0,01$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

AVANDAMET

Resorption

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Resorptionscharakteristika von Rosiglitazon und Metformin in der AVANDAMET-Tablette und denjenigen von Rosiglitazonmaleat- und Metforminhydrochlorid-Tabletten beobachtet.

Bei der Gabe von AVANDAMET an gesunde Freiwillige hatte die Einnahme einer Mahlzeit keinen Einfluss auf die AUC von Rosiglitazon oder Metformin. Postprandial waren $C_{\max}$ niedriger (22% Rosiglitazon und 15% Metformin) und $t_{\max}$ verzögert (um ca. 1,5 h bei Rosiglitazon und 0,5 h bei Metformin). Dieser Effekt der Mahlzeit wird nicht als klinisch signifikant betrachtet.

Die folgenden Angaben entsprechen den pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen in AVANDAMET enthaltenen Wirkstoffe:

Rosiglitazon

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon nach oraler Gabe sowohl einer 4 mg- als auch einer 8 mg-Dosis liegt bei ca. 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr 1 h nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrationen sind im therapeutischen Dosisbereich ungefähr proportional zur Dosis.

Die Gabe von Rosiglitazon mit der Nahrung führt zu keiner Veränderung in der Gesamtaufnahme (AUC), obwohl im Vergleich zu einer Nüchterngabe ein geringer Abfall von $C_{\max}$ (ca. 20 bis 28%) und eine Verzögerung von $t_{\max}$ (ca. 1,75 h) beobachtet wurden. Diese geringfügigen Veränderungen sind klinisch nicht signifikant. Es ist deshalb nicht notwendig, Rosiglitazon zu einer bestimmten Zeit in Beziehung zu den Mahlzeiten einzunehmen. Die Resorption von Rosiglitazon wird durch eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen nicht beeinflusst.

Verteilung

Bei gesunden Probanden beträgt das Verteilungsvolumen von Rosiglitazon ungefähr 14 l. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolisierung

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine Muttersubstanz unverändert ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glukuronsäure. Der Beitrag des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamtkativität beim Menschen ist nicht vollständig aufgeklärt und eine Beteiligung des Hauptmetaboliten an der Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Dies führt jedoch nicht zu Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Zielgruppe oder spezielle Populationen, da Leberfunktionsstörungen eine Kontraindikation darstellen und in den klinischen Phase-III-Studien eine beträchtliche Anzahl an älteren Patienten sowie Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion eingeschlossen waren.

In-vitro-Studien zeigen, dass Rosiglitazon vorwiegend durch CYP2C8 metabolisiert wird, mit geringer Beteiligung von CYP2C9.

Da es zu keiner signifikanten *in-vitro*-Hemmung von CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A oder 4A durch Rosiglitazon kommt, besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für signifikante metabolisierungsbedingte Wechselwirkungen mit Substanzen, die über diese P450-Enzyme metabolisiert werden. Rosiglitazon zeigte *in-vitro* eine mäßige Hemmung von CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) und eine geringe Hemmung von CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (siehe Abschnitt 4.5). Eine *in-vivo*-Interaktionsstudie mit Warfarin zeigte, dass Rosiglitazon *in-vivo* nicht mit CYP2C9-Substraten interagiert.

Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance von Rosiglitazon liegt bei ungefähr 3 l/h, die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rosiglitazon bei ungefähr 3 bis 4 h. Es gibt keine Anzeichen für eine unerwartete Akkumulation von Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Harn. Ungefähr zwei Drittel der Dosis werden auf diesem Weg ausgeschieden, während die Ausscheidung über die Fäzes ungefähr 25% der Dosis ausmacht. Es wird keine unveränderte Substanz in Harn oder Fäzes ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit der radioaktiv markierten Substanz lag bei ungefähr 130 h, was zeigt, dass die Elimination der Metaboliten sehr langsam erfolgt. Bei wiederholter Gabe ist eine Akkumulation der Metaboliten im Plasma zu erwarten, speziell die des Hauptmetaboliten (ein Para-Hydroxysulfat), für den eine achtfache Akkumulation angenommen wird.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht: Die pharmakokinetische Analyse einer gepoolten Population zeigte keine deutlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon zwischen Männern und Frauen.

Ältere Patienten: In einer pharmakokinetischen Analyse gepoolter Populationen hatte das Alter der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rosiglitazon.

Kinder und Jugendliche: Eine pharmakokinetische Analyse einer Population von 96 Kindern im Alter von 10 bis 18 Jahren und einem Gewicht von 35 bis 178 kg erbrachte ähnliche Durchschnittswerte für die scheinbare orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen. Der individuelle Wert der scheinbaren oralen Clearance lag bei Kindern im gleichen Bereich wie bei Erwachsenen. Die scheinbare orale Clearance schien unabhängig vom Alter zu sein, stieg jedoch mit dem Gewicht der Kinder an.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit Zirrhose und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) waren die $C_{\max}$ - und AUC-Werte für nicht gebundenes Rosiglitazon 2- bzw. 3fach höher als bei gesunden Personen. Die interindividuelle Variabilität war hoch, mit einer bis zu 7fachen Differenz in den AUC-Werten des nicht gebundenen Anteils zwischen den einzelnen Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Es gibt keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Nierenerkrankungen im Endstadium, die eine chronische Hämodialyse benötigen.

Metformin

Resorption

Nach der oralen Gabe von Metformin wird $t_{\max}$ in 2,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg-Tablette Metformin liegt bei gesunden Probanden bei ca. 50 bis 60%. Nach oraler Gabe betrug die in den Fäzes wieder aufgefundene, nicht resorbierte Fraktion 20 bis 30%.

Die Metformin-Resorption ist nach oraler Gabe saturierbar und unvollständig. Es wird eine nicht-lineare Pharmakokinetik der Metformin-Resorption angenommen. Bei den gebräuchlichen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 h erreicht und liegen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überschritten die maximalen Metformin-Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) selbst nach der Maximaldosis nicht den Wert von 4 µg/ml.

Die Resorption von Metformin wird durch die Einnahme einer Mahlzeit verringert und geringfügig verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg wurden eine um 40% niedrigere maximale Plasmakonzentration, eine Verringerung der AUC um 25% und eine Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 min beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Verringerung ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in Erythrozyten. Die Maximalkonzentration im Blut ist niedriger als im Plasma und wird ungefähr zeitgleich erreicht. Die

Erythrozyten stellen höchstwahrscheinlich ein zweites Verteilungskompartiment dar. Das mittlere V_d liegt zwischen 63 und 276 l.

Metabolisierung

Metformin wird unverändert im Harn ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin von > 400 ml/min weist auf eine Elimination durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach oraler Gabe beträgt die offensichtliche terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zu der des Kreatinins herabgesetzt, so dass es zu einer längeren Eliminationshalbwertszeit und somit zu erhöhten Metformin-Konzentrationen im Plasma kommt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination der in AVANDAMET enthaltenen Produkte wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Rosiglitazon bzw. Metformin jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Rosiglitazon

Unerwünschte Effekte, die in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden und eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung haben, sind folgende: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, des ALT-Plasmaspiegels (nur beim Hund) und des Fettgewebes wurden ebenfalls beobachtet. Ähnliche Effekte wurden mit anderen Thiazolidindionen beobachtet.

In Reproduktionstoxizitäts-Studien war die Gabe von Rosiglitazon bei Ratten in der mittleren bis späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östrogen- und Progesteronsynthese und senkte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Auswirkungen auf den Östrus/menstruellen Zyklus und die Fertilität (siehe Abschnitt 4.4).

In einem Tiermodell für die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) erhöhte die Behandlung mit Rosiglitazon in der 200fach pharmakologisch wirksamen Dosis die Tumormenge im Dickdarm. Die Bedeutung dieses Befundes ist unbekannt. In *in-vitro*-Untersuchungen an menschlichen Kolonkarzinomzellen förderte Rosiglitazon jedoch deren Differenzierung und die Umkehr mutationsbedingter Veränderungen. Ferner war Rosiglitazon in einer Reihe von *in-vivo*- und *in-vitro*-Genotoxizitätsstudien nicht genotoxisch und es gab keine Hinweise für das Auftreten von Kolontumoren in den Kanzerogenitätsstudien mit Rosiglitazon an zwei Nagetierspezies.

Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium
Hypromellose (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose-Monohydrat
Povidon (E1201)

Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Eisenoxid rot (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blister (PVC/PVdC/Aluminium); Packungen mit 14, 28, 56, 112 (2 x 56), 168 (3 x 56) und 180 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SmithKline Beecham Ltd.

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/010-012

EU/1/03/258/014

EU/1/03/258/018

EU/1/03/258/022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Oktober 2003

Datum der letzten Verlängerung: 20. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanzsystem, wie in Version 7.2 im Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags beschrieben, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Produkt in den Verkehr gebracht wird.

Risk Management Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan näher beschriebenen Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten durchzuführen, wie sie in der Version 4 des Risk Management Plan (RMP) beschlossen wurden und im Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags beschrieben sind, sowie alle nachfolgenden Aktualisierungen des RMP, die mit dem CHMP vereinbart werden.

Wie in der CHMP-Richtlinie zu Risikomanagementsystemen für Humanarzneimittel (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use) beschrieben, soll der aktualisierte RMP zur gleichen Zeit eingereicht werden wie der nächste periodische Bericht zur Sicherheit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Zusätzlich ist ein aktualisierter RMP einzureichen:

- Wenn neue Informationen vorliegen, die das derzeitige Sicherheitsprofil, den Pharmakovigilanzplan oder Aktivitäten zur Risikominimierung verändern könnten
- innerhalb von 60 Tagen nach Einreichen eines wichtigen Eckpunktes (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)
- auf Anforderung durch die EMEA

PSURs

Nach Verlängerung der Zulassung wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen PSURs im jährlichen Abstand einreichen, soweit vom CHMP nicht anders entschieden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (MIT BLUE BOX)
(OHNE BÜNDELPACKUNGEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 1 mg/500 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 1 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 500 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten
56 Tabletten
112 Tabletten
360 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandamet 1 mg/500 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BÜNDELETIKETT (MIT BLUE BOX)
NUR BÜNDELPACKUNGEN (3 x 112 TABLETTEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 1 mg/500 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 1 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 500 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung bestehend aus 3 Packungen mit jeweils 112 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

avandamet 1 mg/500 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (OHNE BLUE BOX)
NUR BÜNDELPACKUNGEN (112 TABLETTEEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 1 mg/500 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 1 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 500 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

112 Tabletten
Teil einer Bündelpackung, die aus 3 Packungen mit jeweils 112 Filmtabletten besteht.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandamet 1 mg/500 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVANDAMET 1 mg/500 mg Tabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLSDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT BLUE BOX)
(OHNE BÜNDELETIKETT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 2 mg/500 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 500 mg Metforminhydrochlorid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten
56 Tabletten
112 Tabletten
360 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandamet 2 mg/500 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**NUR BÜNDELPACKUNGEN****BÜNDELETIKETT (MIT BLUE BOX)****3 x 112 TABLETTEN, VERPACKT IN EINEM UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVANDAMET 2 mg/500 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 500 mg Metforminhydrochlorid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung bestehend aus 3 Packungen mit jeweils 112 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/016

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandamet 2 mg/500 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**NUR BÜNDELPACKUNGEN
UMKARTON (OHNE BLUE BOX)
112 TABLETTEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 2 mg/500 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 500 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

112 Tabletten
Teil einer Bündelpackung, die aus 3 Packungen mit jeweils 112 Filmtabletten besteht

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/016

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandamet 2 mg/500 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVANDAMET 2 mg/500 mg Tabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLSDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON (MIT BLUE BOX)
(OHNE BÜNDELPACKUNGEN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
180 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

avandamet 2 mg/1000 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

NUR BÜNDELPACKUNGEN

BÜNDELETIKETT (MIT BLUE BOX)

- 2 x 56 TABLETTEN, IN KLARSICHTFOLIE VERPACKT
- 3 x 56 TABLETTEN, VERPACKT IN EINEM UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen mit jeweils 56 Filmtabletten
Bündelpackung bestehend aus 3 Packungen mit jeweils 56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/013, 56 Tabletten, Teil einer Bündelpackung mit 112 Filmtabletten
EU/1/03/258/017, 56 Tabletten, Teil einer Bündelpackung mit 168 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandamet 2 mg/1000 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**NUR BÜNDELPACKUNGEN
UMKARTON (OHNE BLUE BOX)
56 TABLETTEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 2 mg/1000 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Tabletten
Teil einer Bündelpackung, die aus 2 Packungen mit jeweils 56 Filmtabletten besteht

56 Tabletten
Teil einer Bündelpackung, die aus 3 Packungen mit jeweils 56 Filmtabletten besteht

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/013, 56 Tabletten, Teil einer Bündelpackung mit 112 Filmtabletten
EU/1/03/258/017, 56 Tabletten, Teil einer Bündelpackung mit 168 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

avandamet 2 mg/1000 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg Tabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLSDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (MIT BLUE BOX)
(OHNE BÜNDELPACKUNGEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 4 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
180 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandamet 4 mg/1000 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

NUR BÜNDELPACKUNGEN

BÜNDELETIKETT (MIT BLUE BOX)

- 2 x 56 TABLETTEN, IN KLARSICHTFOLIE VERPACKT
- 3 x 56 TABLETTEN, VERPACKT IN EINEM UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 4 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen mit jeweils 56 Filmtabletten
Bündelpackung bestehend aus 3 Packungen mit jeweils 56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/014, 56 Tabletten, Teil einer Bündelpackung mit 112 Filmtabletten
EU/1/03/258/018, 56 Tabletten, Teil einer Bündelpackung mit 168 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

avandamet 4 mg/1000 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**NUR BÜNDELPACKUNGEN
UMKARTON (OHNE BLUE BOX)
56 TABLETTEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDAMET 4 mg/1000 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 4 mg Rosiglitazon (als Maleat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Tabletten
Teil einer Bündelpackung, die aus 2 Packungen mit jeweils 56 Filmtabletten besteht

56 Tabletten
Teil einer Bündelpackung, die aus 3 Packungen mit jeweils 56 Filmtabletten besteht

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nur nach Vorschrift Ihres Arztes verwenden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

SmithKline Beecham Ltd.
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/258/014, 56 Tabletten, Teil einer Bündelpackung mit 112 Filmtabletten
EU/1/03/258/018, 56 Tabletten, Teil einer Bündelpackung mit 168 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

avandamet 4 mg/1000 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg Tabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLSDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

AVANDAMET 1 mg/500 mg Filmtabletten
AVANDAMET 2 mg/500 mg Filmtabletten
AVANDAMET 2 mg/1000 mg Filmtabletten
AVANDAMET 4 mg/1000 mg Filmtabletten
Rosiglitazon/Metformin-HCl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- **Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.**
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- **Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.**

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Avandamet und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Avandamet beachten?
3. Wie ist Avandamet einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avandamet aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST AVANDAMET UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Avandamet ist ein Kombinationspräparat, das die zwei Wirkstoffe Rosiglitazon und Metformin enthält. Diese zwei Wirkstoffe werden zur Behandlung des **Typ-2-Diabetes** eingesetzt.

Bei Personen mit Typ-2-Diabetes produziert der Körper entweder zu wenig Insulin (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel regelt) oder spricht auf das körpereigene Insulin nicht richtig an. Rosiglitazon und Metformin unterstützen Ihren Körper, das körpereigene Insulin besser zu nutzen, und dies hilft, Ihren Blutzucker wieder auf normale Werte zu senken. Avandamet kann entweder alleine, oder in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, einem anderen Wirkstoff zur Behandlung von Diabetes, angewendet werden

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON AVANDAMET BEACHTEN?

Zur Behandlung Ihrer Diabetes-Erkrankung ist es wichtig, dass Sie alle Anweisungen Ihres Arztes bezüglich Ernährung und Lebensweise befolgen und das verordnete Avandamet einnehmen.

Avandamet darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie **allergisch (überempfindlich)** gegen Rosiglitazon oder Metformin oder einen der sonstigen Bestandteile von Avandamet sind (*aufgeführt in Abschnitt 6*),
- wenn Sie **einen Herzinfarkt oder einen schweren Angina-pectoris-Anfall hatten**, der eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich machte,
- wenn Sie **an Herzleistungsschwäche leiden** oder in der Vergangenheit gelitten haben,
- wenn Sie **schwere Atemprobleme haben**,
- wenn Sie **eine Lebererkrankung haben**,
- wenn Sie **viel Alkohol trinken** – wenn Sie regelmäßig viel trinken oder wenn Sie gelegentlich sehr viel trinken,
- wenn Sie **eine diabetische Ketoazidose hatten oder haben** (eine Komplikation des Diabetes mit raschem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen),

- **wenn Sie eine Nierenerkrankung haben,**
- **wenn Sie sehr ausgetrocknet sind (dehydriert) oder eine schwere Infektion haben** (siehe „Während der Einnahme von Avandamet sollten Sie Ihren Arzt informieren, falls:“ weiter unten in Abschnitt 2),
- **wenn demnächst bei Ihnen eine Röntgenuntersuchung geplant ist, bei der ein Kontrastmittel in die Blutgefäße verabreicht wird** (siehe „Während der Einnahme von Avandamet sollten Sie Ihren Arzt informieren, falls:“ weiter unten in Abschnitt 2),
- **wenn Sie schwanger sind oder stillen** (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten in Abschnitt 2).

➔ **Bitte informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie der Meinung sind, dass eine dieser Aussagen auf Sie zutrifft und **nehmen Sie Avandamet nicht ein.**

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Avandamet ist erforderlich

Die Anwendung von Avandamet bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Altersgruppe vorliegen.

Wenn bei Ihnen eine Angina pectoris (Engegefühl in der Brust) oder eine arterielle Verschlusskrankheit (reduzierter Blutfluss in den Beinen) **diagnostiziert wurde:**

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, da Avandamet möglicherweise für Sie nicht geeignet ist

Worauf Sie achten müssen

Avandamet und andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes können einige bestehende Krankheiten verschlimmern oder schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Solange Sie Avandamet einnehmen, müssen Sie auf bestimmte Anzeichen (Symptome) achten, um die damit einhergehenden Risiken zu verringern. *Siehe „Symptome, auf die Sie achten müssen“ in Abschnitt 4.*

Erneut auftretender Eisprung (Ovulation)

Bei Frauen, die aufgrund von Erkrankungen der Eierstöcke (wie z. B. polyzystischem Ovarialsyndrom) unfruchtbar sind, kann nach der Einnahme von Avandamet wieder ein Eisprung auftreten. Falls dies bei Ihnen eintritt, sollten Sie geeignete Verhütungsmethoden anwenden, um einer ungeplanten Schwangerschaft vorzubeugen (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten in Abschnitt 2).

Kontrolle der Nierenfunktion

Ihre Nierenfunktion sollte mindestens einmal jährlich überprüft werden – häufiger, wenn Sie über 65 Jahre alt sind oder wenn Ihre Nierenfunktion grenzwertig ist.

Während der Einnahme von Avandamet sollten Sie Ihren Arzt informieren, falls:

- **Sie an Austrocknung (Dehydrierung) leiden** – z. B. nach starkem Erbrechen, Durchfällen oder Fieber. Dabei können Sie erhebliche Mengen an Wasser verlieren (*Dehydrierung*). Informieren Sie Ihren Arzt, da Sie möglicherweise die Einnahme von Avandamet kurzzeitig unterbrechen müssen.
- **Sie sich einer Operation unter Vollnarkose unterziehen müssen.** Ihr Arzt wird eine Unterbrechung der Einnahme von Avandamet für mindestens 48 Stunden vor und nach dem Eingriff anordnen.
- **Sie sich einer Röntgenuntersuchung mit Verabreichung von Kontrastmittel in die Blutgefäße unterziehen müssen.** Ihr Arzt wird eine Unterbrechung der Einnahme von Avandamet vor und für mindestens 48 Stunden nach der Röntgenuntersuchung anordnen. Vor der Wiederaufnahme der Behandlung wird Ihr Arzt Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

Bei Einnahme von AVANDAMET mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie zusätzlich noch andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder neu mit der

Einnahme/Anwendung beginnen. Dies gilt auch, wenn es sich um pflanzliche oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bestimmte Arzneimittel können besonders häufig Ihren Blutzucker beeinflussen:

- Steroide (zur Behandlung von **Entzündungen**) wie Prednisolon oder Dexamethason
 - Beta-2-Agonisten (zur Behandlung von **Asthma**) wie Salbutamol oder Salmeterol
 - Diuretika (**harntreibende Arzneimittel**) wie Furosemid oder Indapamid
 - ACE-Hemmer (zur Behandlung von **Bluthochdruck**) wie Enalapril oder Captopril
 - Gemfibrozil (zur **Senkung des Cholesterinspiegels**)
 - Rifampicin (zur Behandlung von **Tuberkulose** und anderen Infektionen)
 - Cimetidin (zur Verringerung der **Magensäure**).
- ➔ **Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden.** Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte kontrollieren und gegebenenfalls Ihre Avandamet-Dosis anpassen.

Schwangerschaft und Stillzeit

- **Die Einnahme von Avandamet während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.** Wenn Sie schwanger sind oder schwanger sein könnten, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie Avandamet einnehmen.
- **Während der Behandlung mit Avandamet dürfen Sie nicht stillen.** Die Inhaltsstoffe von Avandamet können in die Muttermilch übertreten und Ihrem Baby schaden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Avandamet enthält Lactose

Avandamet-Tabletten enthalten eine kleine Menge Lactose. Patienten, die an einer Lactose-Unverträglichkeit, der seltenen erblichen Galactose-Unverträglichkeit, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption leiden, **sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.**

3. WIE IST AVANDAMET EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Avandamet immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Nehmen Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierungsanleitung

Die übliche Anfangsdosis ist eine Filmtablette (2 mg Rosiglitazon und 1000 mg Metformin) zweimal täglich, morgens und abends. (Sie können diese Dosis auch als zwei 1 mg/500 mg Tabletten zweimal täglich einnehmen).

Nach ungefähr 8 Wochen wird Ihr Arzt die Dosis möglicherweise erhöhen. Die maximale Dosierung beträgt 4 mg Rosiglitazon und 1000 mg Metformin zweimal täglich. (Sie können diese Dosis auch als zwei 2 mg/500 mg-Tabletten zweimal täglich einnehmen).

Art der Anwendung

Die Tabletten mit etwas Wasser schlucken.

Am besten nehmen Sie Avandamet während oder unmittelbar nach **einer Mahlzeit ein.** Dadurch können Sie Magenproblemen (wie z. B. Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) vorbeugen.

Nehmen Sie die Tabletten täglich etwa zur selben Zeit ein und befolgen Sie alle Ernährungsanweisungen Ihres Arztes.

Wenn Sie eine größere Menge Avandamet eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Avandamet vergessen haben

Nehmen Sie nicht mehr Tabletten als gewöhnlich ein, um die vergessene Dosis auszugleichen. Nehmen Sie einfach Ihre nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.

Brechen Sie die Einnahme von Avandamet nicht ab

Nehmen Sie Avandamet so lange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Wenn Sie die Einnahme von Avandamet abbrechen, wird Ihr Blutzuckerspiegel nicht mehr kontrolliert sein und Sie werden sich möglicherweise unwohl fühlen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung mit Avandamet beenden möchten.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Avandamet Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Anzeichen (Symptome), auf die Sie achten müssen

Allergische Reaktionen: Diese treten bei Avandamet sehr selten auf. Die entsprechenden Symptome umfassen:

- erhebender und juckender Hautausschlag (*Quaddeln*)
- Schwellungen, manchmal im Gesichts- und Mundbereich (Angioödem), die zu einer Beeinträchtigung der Atmung führen können
- Kollaps.

➔ **Verständigen Sie sofort einen Arzt**, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt und **stoppen Sie die Einnahme von Avandamet**.

Laktatazidose: Eine sehr seltene Nebenwirkung von Metformin ist ein Anstieg des Milchsäurespiegels im Blut (*Laktatazidose*). Diese Nebenwirkung tritt vor allem bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion auf. Zu den damit verbundenen Symptomen zählen:

- rasche Atmung
- Frieren
- Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

➔ **Verständigen Sie sofort einen Arzt**, wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten und **stoppen Sie die Einnahme von Avandamet**.

Flüssigkeitsansammlung und Herzleistungsschwäche: Avandamet kann zu Flüssigkeitsansammlungen (*Flüssigkeitsretention*) führen, die Schwellungen und Gewichtszunahme verursachen können. Als Folge dieser zusätzlichen Körperflüssigkeit kann es zur Verschlimmerung bereits bestehender Herzprobleme oder zum Neuauftreten einer Herzleistungsschwäche kommen. Die Wahrscheinlichkeit derartiger Nebenwirkungen nimmt zu, wenn Sie zur Behandlung Ihres Diabetes noch weitere Arzneimittel (wie z. B. Insulin) verwenden, unter Nierenproblemen leiden oder älter als 65 Jahre sind. **Kontrollieren Sie regelmäßig Ihr Gewicht und informieren Sie Ihren Arzt, falls dieses schnell zunimmt.** Die Symptome einer Herzleistungsschwäche umfassen:

- Kurzatmigkeit, nächtliches Erwachen mit Atemnot
- schnelle Ermüdbarkeit schon bei leichter körperlicher Betätigung wie Spazierengehen
- schnelle Gewichtszunahme
- geschwollene Knöchel oder Füße.

➔ **Verständigen Sie baldmöglichst Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eines oder mehrere dieser Symptome das erste Mal auftreten oder sich diese verschlechtern.

Niedriger Blutzucker (Hypoglykämie): Wenn Sie Avandamet zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung Ihres Diabetes anwenden, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass Ihr Blutzucker möglicherweise unter den Normalwert abfallen kann. Frühe Anzeichen eines niedrigen Blutzuckerspiegels sind:

- Zittern, Schwitzen, Ohnmacht
- Nervosität, Herzklopfen
- Hunger.

Die Schwere der Unterzuckerung kann zunehmen bis zu Verwirrtheit und Bewusstseinsverlust.

➔ **Verständigen Sie baldmöglichst Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eines oder mehrere dieser Symptome auftritt. Möglicherweise muss die Dosis Ihres Arzneimittels verringert werden.

Lebererkrankungen: Bevor Sie mit der Avandamet-Behandlung beginnen, wird Ihnen eine Blutprobe abgenommen, um Ihre Leberfunktion zu untersuchen. Diese Untersuchung kann gegebenenfalls in Abständen wiederholt werden. Lebererkrankungen können sich wie folgt äußern:

- Übelkeit und Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Appetitlosigkeit
- dunkel gefärbter Urin.

➔ **Verständigen Sie baldmöglichst Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten.

Augenprobleme: Bei Diabetikern können Schwellungen der Netzhaut im hinteren Teil des Auges zu einer beeinträchtigten Sehfähigkeit führen (*Makulaödem*) und ein Problem für Menschen mit Diabetes darstellen. Bei Personen, die Avandamet oder ähnliche Medikamente einnehmen, wurde über seltene Fälle neu auftretender oder sich verschlechternder Makulaödeme berichtet.

➔ **Besprechen Sie mit Ihrem Arzt** alle auftretenden Probleme bezüglich Ihrer Sehfähigkeit.

Knochenbrüche: Bei Diabetikern können Knochenbrüche auftreten. Ein erhöhtes Risiko hierfür besteht bei Patienten, insbesondere weiblichen Patienten, die Rosiglitazon länger als ein Jahr einnehmen. Am häufigsten kommt es zu Frakturen der Fuß-, Hand- oder Armknochen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können bei **mehr als 1 von 10** Behandelten auftreten:

- Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Appetitlosigkeit.

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bei **weniger als 1 von 10** Behandelten auftreten:

- Engegefühl in der Brust (*Angina pectoris*)
- Knochenbrüche
- Verringerung der Zahl der Blutkörperchen (*Anämie*)
- geringfügiger Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels, erhöhte Blutfettwerte
- Gewichtszunahme, Appetitzunahme
- Schwindel
- Verstopfung
- abnorm niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- lokale Schwellungen (Ödeme) durch Flüssigkeitsansammlungen
- metallischer Geschmack im Mund

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **weniger als 1 von 1.000** Behandelten auftreten:

- Ansammlung von Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem) mit der Folge von Kurzatmigkeit
- Herzleistungsschwäche
- Schwellung der Netzhaut im hinteren Teil des Auges (*Makulaödem*)
- Leberfunktionsstörungen (*Anstieg der Leberenzyme*).

Sehr seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **weniger als 1 von 10.000** Behandelten auftreten:

- allergische Reaktionen
- Leberentzündung (*Hepatitis*)
- Verringerung des Vitamin-B12-Spiegels im Blut
- rasche und übermäßig starke Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsansammlung
- Anstieg der Milchsäure im Blut (Laktatazidose).

Falls Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten

➔ **Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST AVANDAMET AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Avandamet enthält

Die Filmtabletten enthalten die Wirkstoffe Rosiglitazon und Metformin. Avandamet-Tabletten sind in unterschiedlichen Dosierungsstärken erhältlich. Jede Tablette enthält 1 mg Rosiglitazon und 500 mg Metformin, oder 2 mg Rosiglitazon und 500 mg Metformin, oder 2 mg Rosiglitazon und 1000 mg Metformin, oder 4 mg Rosiglitazon und 1000 mg Metformin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Carboxymethylstärke-Natrium, Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, Povidon (E1201), Magnesiumstearat, Titandioxid (E171), Macrogol, Eisenoxid gelb oder rot (E172).

Wie Avandamet aussieht und Inhalt der Packung

Avandamet Filmtabletten 1 mg/500 mg sind gelb und auf einer Seite mit „gsk“, auf der anderen mit „1/500“ gekennzeichnet.

Avandamet Filmtabletten 2 mg/500 mg sind blassrosafarben und auf einer Seite mit „gsk“, auf der anderen mit „2/500“ gekennzeichnet.

Diese Stärken sind als Blisterpackungen mit 28, 56, 112, 3 x 112 oder 360 Filmtabletten erhältlich.

Avandamet Filmtabletten 2 mg/1000 mg sind gelb und auf einer Seite mit „gsk“, auf der anderen mit „2/1000“ gekennzeichnet.

Avandamet Filmtabletten 4 mg/1000 mg sind rosafarben und auf einer Seite mit „gsk“, auf der anderen mit „4/1000“ gekennzeichnet.

Diese Stärken sind als Blisterpackungen mit 14, 28, 56, 2 x 56, 3 x 56 oder 180 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Tablettenstärken in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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/Griechenland

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 (0)530 3700

Italia

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

Κύπρος/Zypern

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.