

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Rosiglitazonmaleat entsprechend 2 mg Rosiglitazon

Sonstiger Bestandteil
enthält Lactose (etwa 108 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosa Filmtabletten, auf einer Seite mit „GSK“ und auf der anderen Seite mit „2“ geprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rosiglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus:

als **Monotherapie**

- bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;

als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin bei Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist;
- Sulfonylharnstoffen nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist;

als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin und Sulfonylharnstoffen bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Rosiglitazontherapie wird üblicherweise mit 4 mg/Tag eingeleitet. Diese Dosis kann nach acht Wochen auf 8 mg/Tag erhöht werden, wenn eine bessere Blutzuckereinstellung erforderlich ist. Bei Patienten, die Rosiglitazon in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sollte eine Steigerung von Rosiglitazon auf 8 mg/Tag 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).

Rosiglitazon kann in ein oder zwei Dosen pro Tag gegeben werden.

Rosiglitazon kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz)

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen Studienergebnisse nur in einem begrenzten Umfang vor. Daher sollte Rosiglitazon bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Rosiglitazon darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Patienten unter 10 Jahren mit Rosiglitazon vor. Für Kinder zwischen 10 und 17 Jahren liegen beschränkt Daten mit Rosiglitazon in der Monotherapie vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die vorhandenen Daten belegen nicht die Wirksamkeit in der pädiatrischen Population, daher wird eine Verwendung nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Rosiglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- Leberfunktionsstörungen
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können Flüssigkeitsretention verursachen, wodurch Anzeichen oder Symptome 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 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. Es wird eine engere Überwachung der Patienten empfohlen, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Metformin und Insulin angewendet wird. Rosiglitazon ist abzusetzen, wenn eine Verschlechterung der kardialen Funktion auftritt.

Über das Auftreten von Herzinsuffizienz wurde ebenfalls häufiger berichtet 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 nicht-steroidale Antirheumatika und Rosiglitazon mit Flüssigkeitsretention einhergehen, 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

Aus der Zeit nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Rosiglitazon und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die Rosiglitazon-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzymspiegel (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Leberkrankheit nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der Rosiglitazon-Therapie auf mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normalbereichs 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 Rosiglitazon fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Wenn ein Ikterus beobachtet wird, ist die medikamentöse 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 soll deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzversagen einhergehen könnte.

Anämie

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

Hypoglykämie

Patienten, die Rosiglitazon als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin erhalten, haben das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine engere Überwachung des Patienten und eine Reduzierung der Dosierung der Begleitmedikation können daher erforderlich sein.

Orale Dreifach-Kombinationstherapie

Die Anwendung von Rosiglitazon in der oralen Dreifach-Kombinationstherapie zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoffen kann mit einem erhöhten Risiko einer Flüssigkeitsretention und einer Herzinsuffizienz sowie einer Hypoglykämie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Eine vermehrte Überwachung des Patienten wird empfohlen und eine Anpassung der Sulfonylharnstoffdosierung kann erforderlich sein. Bei der Entscheidung zur Initiierung einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie sollte die Alternative, den Patienten auf Insulin umzustellen, berücksichtigt werden.

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.

Sonstiges

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 Effekte, 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. Falls sie eine Schwangerschaft wünschen oder eine Schwangerschaft eintritt, ist die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Rosiglitazon mit Vorsicht angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte Rosiglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Rosiglitazondosierung innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

AVANDIA 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

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 Erniedrigung 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 Metformin, Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Ein mäßiger Alkoholkonsum während der Therapie mit Rosiglitazon hat keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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. Rosiglitazon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Rosiglitazon wurde in der Milch von Versuchstieren nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Stillen zur Exposition des Säuglings mit dem Arzneimittel führt. Daher darf Rosiglitazon bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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 Rosiglitazonosis. Die Häufigkeitsangaben berücksichtigen jedoch nicht andere Faktoren wie unterschiedliche Studiendauer, vorbestehenden Gesundheitszustand und 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. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$).

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 der Rosiglitazon-Monotherapie in der Tabelle in absteigender Häufigkeit dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

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

Nebenwirkung	Häufigkeiten der Nebenwirkung je nach Behandlungsschema			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Leukopenie			Häufig	
Thrombozytopenie			Häufig	
Granulozytopenie				Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig		Häufig	
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig		Gelegentlich	
Hypoglykämie		Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel*		Häufig	Häufig	
Kopfschmerzen*				Häufig
Herzerkrankungen				
Herzinsuffizienz ²		Häufig	Häufig	Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig	Häufig	
Myalgie*				Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Ödeme	Häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig

RSG – Rosiglitazon Monotherapie; RSG + MET – Rosiglitazon mit Metformin; RSG + SU – Rosiglitazon mit Sulfonylharnstoff; RSG + MET + SU – Rosiglitazon mit Metformin und Sulfonylharnstoff

* Das Auftreten dieser Ereignisse ohne Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme wurde in klinischen Studien den Placebogruppen entnommen und als „häufig“ kategorisiert.

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 bei 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz lag bei der oralen Dreifach-Kombinationstherapie in 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 Placebogruppe 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 (Metformin/Sulfonylharnstoffe 0,5%). Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, bezogen auf das hepatische und biliäre System, war < 1,5% in jeder Behandlungsgruppe und ähnlich 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. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

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
Herzkrankungen	
Dekompensierte Herzinsuffizienz und Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion, die vor allem aufgrund erhöhter Leberenzymwerte nachgewiesen wird 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.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. In klinischen Studien mit gesunden Probanden war Rosiglitazon in Einzeldosen von bis zu 20 mg gut verträglich.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine passende unterstützende Therapie entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten einzuleiten. Rosiglitazon hat eine hohe Eiweißbindung und kann durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutzuckersenkende Arzneimittel, oral; Thiazolidindion-Derivate;
ATC-Code: A10 BG 02

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

Präklinische Daten

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in einigen Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes 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 Insulinsekretion und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte in einem Glucosetoleranz-Assay bei der adipösen Maus eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig aufgeklärt.

Daten aus klinischen Studien

Die blutzuckersenkende Wirkung von Rosiglitazon setzt allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des FPG-Wertes nach ungefähr 8 Wochen der Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ging mit einer Abnahme des Nüchternblutzuckers sowie des Blutzuckers nach Nahrungsaufnahme einher.

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 verminderte Rosiglitazon die Insulinresistenz 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 orale Zweifach-Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Metformin synergistische Effekte auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

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

Es wurde eine 24-wöchige aktiv kontrollierte klinische Studie (Rosiglitazon bis zu 8 mg pro Tag oder Metformin bis zu 2.000 mg pro Tag) mit 197 Kindern (10 – 17 Jahre) mit Typ-2-Diabetes durchgeführt. Lediglich in der Metformin-Gruppe konnte eine signifikante Verbesserung des HbA1c gegenüber dem Ausgangsniveau erreicht werden. Rosiglitazon konnte gegenüber Metformin keine Nicht-Unterlegenheit belegen. Unter der Behandlung mit Rosiglitazon ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken bei Kindern im Vergleich mit Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes. Für pädiatrische Patienten sind keine Langzeitdaten bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit verfügbar.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon sowohl nach oraler Gabe einer 4-mg- als auch einer 8-mg-Dosis liegt bei ungefähr 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr eine Stunde 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} (ungefähr 20 bis 28%) und eine Verzögerung von t_{max} (ca. 1,75 Stunden) 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 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolisierung

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine ursprüngliche Substanz unverändert ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glucuronsäure.

Der Beitrag des Hauptmetaboliten (para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamttätigkeit 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 zeigten, 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 Stunden. 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 Stunden, 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 (des para-Hydroxysulfats), für den eine Akkumulation auf das Achtfache 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: Pharmakokinetische Untersuchungen in verschiedenen Populationen, einschließlich 96 pädiatrischer Patienten zwischen 10 und 18 Jahren und einem Gewicht zwischen 35 und 178 kg, ergaben Hinweise auf eine ähnliche mittlere scheinbare Clearance (CL/F) bei Kindern und Erwachsenen. Die individuelle scheinbare Clearance der pädiatrischen Population und der Erwachsenen waren vergleichbar. Die scheinbare Clearance schien unabhängig vom Alter zu sein, stieg jedoch mit zunehmendem Gewicht in der pädiatrischen Population 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende unerwünschte Effekte, die in Tierstudien beobachtet wurden, haben eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, der ALT-Plasmaspiegel (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 ab der Mitte bis zur späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östrogen- und Progesteronsynthese und erniedrigte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Effekten 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 mit dem 200fachen der pharmakologisch wirksamen Dosis die Häufigkeit von Geschwulsten des Dickdarms. 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 auf das Auftreten von Kolontumoren in Lebenszeitstudien mit Rosiglitazon an zwei Nagetierspezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hypromellose
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat.

Filmüberzug (Opadry rosa OY-L-24802):

Hypromellose 6cP
Titandioxid (E171)
Macrogol 3000
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Eisenoxid, rot (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen (PVC/Aluminium) mit 56, 112, 168 oder 180 Filmtabletten oder 56 Filmtabletten als Einzeldosenpackung.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

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/1/00/137/002-004, EU/1/00/137/013, EU/1/00/137/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 11. Juli 2000

Datum der letzten Zulassungsverlängerung: 11. Juli 2005

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Rosiglitazonmaleat, entsprechend 4 mg Rosiglitazon.

Sonstiger Bestandteil
enthält Lactose (etwa 105 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Orange Filmtabletten, auf einer Seite mit „GSK“ und auf der anderen Seite mit „4“ geprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rosiglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus:

als **Monotherapie**

- bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;

als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin bei Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist;
- Sulfonylharnstoffen nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist und deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist;

als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin und Sulfonylharnstoffen bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Rosiglitazontherapie wird üblicherweise mit 4 mg/Tag eingeleitet. Diese Dosis kann nach acht Wochen auf 8 mg/Tag erhöht werden, wenn eine bessere Blutzuckereinstellung erforderlich ist. Bei Patienten, die Rosiglitazon in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sollte eine Steigerung von Rosiglitazon auf 8 mg/Tag 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).

Rosiglitazon kann in ein oder zwei Dosen pro Tag gegeben werden.

Rosiglitazon kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz)

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen Studienergebnisse nur in einem begrenzten Umfang vor. Daher sollte Rosiglitazon bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Rosiglitazon darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Patienten unter 10 Jahren mit Rosiglitazon vor. Für Kinder zwischen 10 und 17 Jahren liegen beschränkt Daten mit Rosiglitazon in der Monotherapie vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die vorhandenen Daten belegen nicht die Wirksamkeit in der pädiatrischen Population, daher wird eine Verwendung nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Rosiglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- Leberfunktionsstörungen
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können Flüssigkeitsretention verursachen, wodurch Anzeichen oder Symptome 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 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. Es wird eine engere Überwachung der Patienten empfohlen, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Metformin und Insulin angewendet wird. Rosiglitazon ist abzusetzen, wenn eine Verschlechterung der kardialen Funktion auftritt.

Über das Auftreten von Herzinsuffizienz wurde ebenfalls häufiger berichtet 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 nicht-steroidale Antirheumatika und Rosiglitazon mit Flüssigkeitsretention einhergehen, 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

Aus der Zeit nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Rosiglitazon und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die Rosiglitazon-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzym Spiegel (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Leberkrankheit nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der Rosiglitazon-Therapie auf mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normalbereichs ansteigen, sollen die Leberenzym Spiegel 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 Rosiglitazon fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Wenn ein Ikterus beobachtet wird, ist die medikamentöse 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 soll deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzversagen einhergehen könnte.

Anämie

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

Hypoglykämie

Patienten, die Rosiglitazon als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin erhalten, haben das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine engere Überwachung des Patienten und eine Reduzierung der Dosierung der Begleitmedikation können daher erforderlich sein.

Orale Dreifach-Kombinationstherapie

Die Anwendung von Rosiglitazon in der oralen Dreifach-Kombinationstherapie zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoffen kann mit einem erhöhten Risiko einer Flüssigkeitsretention und einer Herzinsuffizienz sowie einer Hypoglykämie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Eine vermehrte Überwachung des Patienten wird empfohlen und eine Anpassung der Sulfonylharnstoffdosierung kann erforderlich sein. Bei der Entscheidung zur Initiierung einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie sollte die Alternative, den Patienten auf Insulin umzustellen, berücksichtigt werden.

Knochenkrankungen

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.

Sonstiges

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 Effekte, 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. Falls sie eine Schwangerschaft wünschen oder eine Schwangerschaft eintritt, ist die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Rosiglitazon mit Vorsicht angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte Rosiglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Rosiglitazondosierung innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

AVANDIA 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

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 Erniedrigung 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 Metformin, Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Ein mäßiger Alkoholkonsum während der Therapie mit Rosiglitazon hat keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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. Rosiglitazon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Rosiglitazon wurde in der Milch von Versuchstieren nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Stillen zur Exposition des Säuglings mit dem Arzneimittel führt. Daher darf Rosiglitazon bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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, vorbestehenden Gesundheitszustand und 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. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

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 der Rosiglitazon-Monotherapie in der Tabelle in absteigender Häufigkeit dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

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

Nebenwirkung	Häufigkeiten der Nebenwirkung je nach Behandlungsschema			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Leukopenie			Häufig	
Thrombozytopenie			Häufig	
Granulozytopenie				Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig		Häufig	
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig		Gelegentlich	
Hypoglykämie		Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel*		Häufig	Häufig	
Kopfschmerzen*				Häufig
Herzerkrankungen				
Herzinsuffizienz ²		Häufig	Häufig	Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig	Häufig	
Myalgie*				Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Ödeme	Häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig

RSG – Rosiglitazon Monotherapie; RSG + MET – Rosiglitazon mit Metformin; RSG + SU – Rosiglitazon mit Sulfonylharnstoff; RSG + MET + SU – Rosiglitazon mit Metformin und Sulfonylharnstoff

* Das Auftreten dieser Ereignisse ohne Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme wurde in klinischen Studien den Placebogruppen entnommen und als „häufig“ kategorisiert.

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 bei 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz lag bei der oralen Dreifach-Kombinationstherapie in 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 Placebogruppe 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 weiblichen Patienten, die Rosiglitazon einnehmen. In einer Monotherapiestudie war die Inzidenz für Frauen bei 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 (Metformin/Sulfonylharnstoffe 0,5%). Die

Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, bezogen auf das hepatische und biliäre System, war < 1,5% in jeder Behandlungsgruppe und ähnlich 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. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

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	
Dekompensierte Herzinsuffizienz und Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion, die vor allem aufgrund erhöhter Leberenzymwerte nachgewiesen wird 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.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. In klinischen Studien mit gesunden Probanden war Rosiglitazon in Einzeldosen von bis zu 20 mg gut verträglich.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine passende unterstützende Therapie entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten einzuleiten. Rosiglitazon hat eine hohe Eiweißbindung und kann durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutzuckersenkende Arzneimittel, oral; Thiazolidindion-Derivate; ATC-Code: A10 BG 02

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

Präklinische Daten

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in einigen Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes 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 Insulinsekretion und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte in einem Glucosetoleranz-Assay bei der adipösen Maus eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig aufgeklärt.

Daten aus klinischen Studien

Die blutzuckersenkende Wirkung von Rosiglitazon setzt allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des FPG-Wertes nach ungefähr 8 Wochen der Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ging mit einer Abnahme des Nüchternblutzuckers sowie des Blutzuckers nach Nahrungsaufnahme einher.

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 verminderte Rosiglitazon die Insulinresistenz 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 orale Zweifach-Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Metformin synergistische Effekte auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

In Studien mit einer maximalen Dauer von drei Jahren zeigte Rosiglitazon nach ein- oder zweimal täglicher Gabe eine anhaltende Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (FPG und HbA_{1c}). Ein stärkerer blutzuckersenkender Effekt wurde bei übergewichtigen Patienten beobachtet. Eine Outcome-Studie mit Rosiglitazon ist nicht abgeschlossen. Daher sind die langfristigen Vorteile einer verbesserten Blutzuckerkontrolle nicht belegt.

Es wurde eine 24-wöchige aktiv kontrollierte klinische Studie (Rosiglitazon bis zu 8 mg pro Tag oder Metformin bis zu 2.000 mg pro Tag) mit 197 Kindern (10 – 17 Jahre) mit Typ-2-Diabetes durchgeführt. Lediglich in der Metformin-Gruppe konnte eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangsniveau erreicht werden. Rosiglitazon konnte gegenüber Metformin keine Nicht-Unterlegenheit belegen. Unter der Behandlung mit Rosiglitazon ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken bei Kindern im Vergleich mit Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes. Für pädiatrische Patienten sind keine Langzeitdaten bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit verfügbar.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon sowohl nach oraler Gabe einer 4-mg- als auch einer 8-mg-Dosis liegt bei ungefähr 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr eine Stunde 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} (ungefähr 20 bis 28%) und eine Verzögerung von t_{max} (ca. 1,75 Stunden) 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 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolisierung

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine ursprüngliche Substanz unverändert ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glucuronsäure.

Der Beitrag des Hauptmetaboliten (para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamttätigkeit 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 zeigten, 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 Stunden. 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 Stunden, 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 (des para-Hydroxysulfats), für den eine Akkumulation auf das Achtfache 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: Pharmakokinetische Untersuchungen in verschiedenen Populationen, einschließlich 96 pädiatrischer Patienten zwischen 10 und 18 Jahren und einem Gewicht zwischen 35 und 178 kg, ergaben Hinweise auf eine ähnliche mittlere scheinbare Clearance (CL/F) bei Kindern und Erwachsenen. Die individuelle scheinbare Clearance der pädiatrischen Population und der Erwachsenen waren vergleichbar. Die scheinbare Clearance schien unabhängig vom Alter zu sein, stieg jedoch mit zunehmendem Gewicht in der pädiatrischen Population 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende unerwünschte Effekte, die in Tierstudien beobachtet wurden, haben eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, der ALT-Plasmaspiegel (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 ab der Mitte bis zur späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östrogen- und Progesteronsynthese und erniedrigte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Effekten 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 mit dem 200fachen der pharmakologisch wirksamen Dosis die Häufigkeit von Geschwulsten des Dickdarms. 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 auf das Auftreten von Kolontumoren in Lebenszeitstudien mit Rosiglitazon an zwei Nagetierspezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Hypromellose

mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat.

Filmüberzug (Opadry orange OY-L-23028):

Hypromellose 6cP
Titandioxid (E171)
Macrogol 3000
gereinigtes Talkum
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Eisenoxidhydrat, gelb (E172)
Eisenoxid, rot (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen (PVC/Aluminium) mit 7, 28, 56, 84, 90 oder 112 Filmtabletten oder 56 Filmtabletten als Einzeldosenpackung.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

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/1/00/137/005-009, EU/1/00/137/014, EU/1/00/137/017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 11. Juli 2000

Datum der letzten Zulassungsverlängerung: 11. Juli 2005

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 8 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Rosiglitazonmaleat, entsprechend 8 mg Rosiglitazon.

Sonstiger Bestandteil
enthält Lactose (etwa 209 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rotbraune Filmtabletten, auf einer Seite mit „GSK“ und auf der anderen Seite mit „8“ geprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rosiglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus:

als **Monotherapie**

- bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;

als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin bei Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist;
- Sulfonylharnstoffen nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist und deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist;

als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin und Sulfonylharnstoffen bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Rosiglitazontherapie wird üblicherweise mit 4 mg/Tag eingeleitet. Diese Dosis kann nach acht Wochen auf 8 mg/Tag erhöht werden, wenn eine bessere Blutzuckereinstellung erforderlich ist. Bei Patienten, die Rosiglitazon in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sollte eine Steigerung von Rosiglitazon auf 8 mg/Tag 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).

Rosiglitazon kann in ein oder zwei Dosen pro Tag gegeben werden.

Rosiglitazon kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz)

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen Studienergebnisse nur in einem begrenzten Umfang vor. Daher sollte Rosiglitazon bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Rosiglitazon darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Patienten unter 10 Jahren mit Rosiglitazon vor. Für Kinder zwischen 10 und 17 Jahren liegen beschränkt Daten mit Rosiglitazon in der Monotherapie vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die vorhandenen Daten belegen nicht die Wirksamkeit in der pädiatrischen Population, daher wird eine Verwendung nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Rosiglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV)
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Abschnitt 4.4)
- Leberfunktionsstörungen
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Thiazolidindione können Flüssigkeitsretention verursachen, wodurch Anzeichen oder Symptome 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 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. Es wird eine engere Überwachung der Patienten empfohlen, wenn Rosiglitazon in Kombination mit Metformin und Insulin angewendet wird. Rosiglitazon ist abzusetzen, wenn eine Verschlechterung der kardialen Funktion auftritt.

Über das Auftreten von Herzinsuffizienz wurde ebenfalls häufiger berichtet 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 nicht-steroidale Antirheumatika und Rosiglitazon mit Flüssigkeitsretention einhergehen, 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

Aus der Zeit nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von hepatozellulären Funktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Rosiglitazon vor. Daher sollten die Leberenzyme bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Rosiglitazon und anschließend in nach klinischer Einschätzung bestimmten Zeiträumen geprüft werden. Die Rosiglitazon-Therapie darf bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten der Leberenzym Spiegel (ALT > das 2,5fache der oberen Grenze des Normalbereichs) oder bei jedem anderen Anzeichen einer Leberkrankheit nicht eingeleitet werden. Wenn die ALT-Spiegel während der Rosiglitazon-Therapie auf mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normalbereichs ansteigen, sollen die Leberenzym Spiegel 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 Rosiglitazon fortgesetzt werden sollte, ist nach klinischem Ermessen abhängig von Laboruntersuchungen zu treffen. Wenn ein Ikterus beobachtet wird, ist die medikamentöse 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 soll deshalb engmaschig beobachtet werden, da eine Zunahme auf Flüssigkeitsretention zurückführbar sein kann, die mit Herzversagen einhergehen könnte.

Anämie

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

Hypoglykämie

Patienten, die Rosiglitazon als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin erhalten, haben das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine engere Überwachung des Patienten und eine Reduzierung der Dosierung der Begleitmedikation können daher erforderlich sein.

Orale Dreifach-Kombinationstherapie

Die Anwendung von Rosiglitazon in der oralen Dreifach-Kombinationstherapie zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoffen kann mit einem erhöhten Risiko einer Flüssigkeitsretention und einer Herzinsuffizienz sowie einer Hypoglykämie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Eine vermehrte Überwachung des Patienten wird empfohlen und eine Anpassung der Sulfonylharnstoffdosierung kann erforderlich sein. Bei der Entscheidung zur Initiierung einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie sollte die Alternative, den Patienten auf Insulin umzustellen, berücksichtigt werden.

Knochenkrankungen

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.

Sonstiges

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 Effekte, 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. Falls sie eine Schwangerschaft wünschen oder eine Schwangerschaft eintritt, ist die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Rosiglitazon mit Vorsicht angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte Rosiglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Rosiglitazondosierung innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

AVANDIA 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

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 Erniedrigung 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 Metformin, Glibenclamid und Acarbose führte zu keinen klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Ein mäßiger Alkoholkonsum während der Therapie mit Rosiglitazon hat keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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. Rosiglitazon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Rosiglitazon wurde in der Milch von Versuchstieren nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Stillen zur Exposition des Säuglings mit dem Arzneimittel führt. Daher darf Rosiglitazon bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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, vorbestehenden Gesundheitszustand und 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. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

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 der Rosiglitazon-Monotherapie in der Tabelle in absteigender Häufigkeit dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben.

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

Nebenwirkung	Häufigkeiten der Nebenwirkung je nach Behandlungsschema			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Leukopenie			Häufig	
Thrombozytopenie			Häufig	
Granulozytopenie				Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypercholesterinämie ¹	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertriglyzeridämie	Häufig		Häufig	
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitzunahme	Häufig		Gelegentlich	
Hypoglykämie		Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel*		Häufig	Häufig	
Kopfschmerzen*				Häufig
Herzerkrankungen				
Herzinsuffizienz ²		Häufig	Häufig	Häufig
Kardiale Ischämie ^{3*}	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Knochenfrakturen ⁴	Häufig	Häufig	Häufig	
Myalgie*				Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Ödeme	Häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig

RSG – Rosiglitazon Monotherapie; RSG + MET – Rosiglitazon mit Metformin; RSG + SU – Rosiglitazon mit Sulfonylharnstoff; RSG + MET + SU – Rosiglitazon mit Metformin und Sulfonylharnstoff

* Das Auftreten dieser Ereignisse ohne Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme wurde in klinischen Studien den Placebogruppen entnommen und als „häufig“ kategorisiert.

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 bei 4 mg Rosiglitazon aufzutreten. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz lag bei der oralen Dreifach-Kombinationstherapie in 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 Placebogruppe 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 (Metformin/Sulfonylharnstoffe 0,5%). Die

Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, bezogen auf das hepatische und biliäre System, war < 1,5% in jeder Behandlungsgruppe und ähnlich 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. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

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
Herzkrankungen	
Dekompensierte Herzinsuffizienz und Lungenödem	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gestörte Leberfunktion, die vor allem aufgrund erhöhter Leberenzymwerte nachgewiesen wird 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.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. In klinischen Studien mit gesunden Probanden war Rosiglitazon in Einzeldosen von bis zu 20 mg gut verträglich.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine passende unterstützende Therapie entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten einzuleiten. Rosiglitazon hat eine hohe Eiweißbindung und kann durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutzuckersenkende Arzneimittel, oral; Thiazolidindion-Derivate; ATC-Code: A10 BG 02

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

Präklinische Daten

Die antihyperglykämische Wirkung von Rosiglitazon wurde in einigen Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes gezeigt. In Tiermodellen für den Typ-2-Diabetes 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 Insulinsekretion und induzierte keine Hypoglykämie bei Ratten und Mäusen. Der Hauptmetabolit (para-Hydroxysulfat) mit hoher Affinität für das lösliche humane PPAR γ zeigte in einem Glucosetoleranz-Assay bei der adipösen Maus eine relativ hohe Wirksamkeit. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht völlig aufgeklärt.

Daten aus klinischen Studien

Die blutzuckersenkende Wirkung von Rosiglitazon setzt allmählich ein, mit einer nahezu maximalen Reduktion des FPG-Wertes nach ungefähr 8 Wochen der Therapie. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle ging mit einer Abnahme des Nüchternblutzuckers sowie des Blutzuckers nach Nahrungsaufnahme einher.

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 verminderte Rosiglitazon die Insulinresistenz 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 orale Zweifach-Kombinationstherapie von Rosiglitazon mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Metformin synergistische Effekte auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

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

Es wurde eine 24-wöchige aktiv kontrollierte klinische Studie (Rosiglitazon bis zu 8 mg pro Tag oder Metformin bis zu 2.000 mg pro Tag) mit 197 Kindern (10 – 17 Jahre) mit Typ-2-Diabetes durchgeführt. Lediglich in der Metformin-Gruppe konnte eine signifikante Verbesserung des HbA1c gegenüber dem Ausgangsniveau erreicht werden. Rosiglitazon konnte gegenüber Metformin keine Nicht-Unterlegenheit belegen. Unter der Behandlung mit Rosiglitazon ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken bei Kindern im Vergleich mit Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes. Für pädiatrische Patienten sind keine Langzeitdaten bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit verfügbar.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rosiglitazon sowohl nach oraler Gabe einer 4-mg- als auch einer 8-mg-Dosis liegt bei ungefähr 99%. Die maximale Plasmakonzentration von Rosiglitazon tritt ungefähr eine Stunde 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} (ungefähr 20 bis 28%) und eine Verzögerung von t_{max} (ca. 1,75 Stunden) 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 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Rosiglitazon ist hoch (ungefähr 99,8%) und wird weder durch die Konzentration noch durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten (para-Hydroxysulfat) ist sehr hoch (> 99,99%).

Metabolisierung

Rosiglitazon wird umfangreich metabolisiert und es wird keine ursprüngliche Substanz unverändert ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die N-Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation mit Sulfat und Glucuronsäure.

Der Beitrag des Hauptmetaboliten (para-Hydroxysulfat) zur antidiabetischen Gesamttätigkeit 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 zeigten, 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 Stunden. 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 Stunden, 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 (des para-Hydroxysulfats), für den eine Akkumulation auf das Achtfache 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: Pharmakokinetische Untersuchungen in verschiedenen Populationen, einschließlich 96 pädiatrischer Patienten zwischen 10 und 18 Jahren und einem Gewicht zwischen 35 und 178 kg, ergaben Hinweise auf eine ähnliche mittlere scheinbare Clearance (CL/F) bei Kindern und Erwachsenen. Die individuelle scheinbare Clearance der pädiatrischen Population und der Erwachsenen waren vergleichbar. Die scheinbare Clearance schien unabhängig vom Alter zu sein, stieg jedoch mit zunehmendem Gewicht in der pädiatrischen Population 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende unerwünschte Effekte, die in Tierstudien beobachtet wurden, haben eine mögliche Relevanz für die klinische Anwendung: Eine Erhöhung des Plasmavolumens, die mit einer Abnahme der Erythrozyten-Parameter und einer Zunahme des Herzgewichtes einherging. Zunahmen des Lebergewichtes, der ALT-Plasmaspiegel (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 ab der Mitte bis zur späten Phase der Gestation mit fötalem Tod und einer Verzögerung der fötalen Entwicklung verbunden. Zusätzlich hemmte Rosiglitazon die ovarielle Östrogen- und Progesteronsynthese und erniedrigte die Plasmaspiegel dieser Hormone, mit Effekten 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 mit dem 200fachen der pharmakologisch wirksamen Dosis die Häufigkeit von Geschwulsten des Dickdarms. 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 auf das Auftreten von Kolontumoren in Lebenszeitstudien mit Rosiglitazon an zwei Nagetierspezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Hypromellose

mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat.

Filmüberzug (Opadry rosa OY-L-24803):

Hypromellose 6cP
Titandioxid (E171)
Macrogol 3000
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Eisenoxid, rot (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen (PVC/Aluminium) mit 7, 28, 84, 90 oder 112 Filmtabletten.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

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/1/00/137/010-012, EU/1/00/137/015, EU/1/00/137/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 11. Juli 2000

Datum der letzten Zulassungsverlängerung: 11. Juli 2005

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**

Arzneimittel nicht für den Verkehr zugelassen

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

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

Glaxo Wellcome Production,
Z.I. Du Terras,
53100 Mayenne,
Frankreich

oder

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

Die gedruckte Packungsbeilage des Arzneimittels muss den Namen und die Adresse des für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlichen Herstellers angeben.

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**

Verschreibungspflichtig.

- **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 Erreichen 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 in jährlichen Abständen einreichen, soweit vom CHMP nicht anders entschieden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 2 mg Filmtabletten
Rosiglitazon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Rosiglitazonmaleat, entsprechend 2 mg Rosiglitazon

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
112 Filmtabletten
168 Filmtabletten
180 Filmtabletten
56 Filmtabletten als Einzeldosenpackung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten
Nur nach Anweisung des Arztes anzuwenden

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. 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/1/00/137/002 56 Tabletten
EU/1/00/137/003 112 Tablettten
EU/1/00/137/013 168 Tabletten
EU/1/00/137/016 180 Tabletten
EU/1/00/137/004 56 Tabletten als Einzeldosenpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandia 2 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 2 mg Tabletten
Rosiglitazon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 4 mg Filmtabletten
Rosiglitazon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Rosiglitazonmaleat, entsprechend 4 mg Rosiglitazon

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
90 Filmtabletten
112 Filmtabletten
56 Filmtabletten als Einzeldosenbehältnis

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten
Nur nach Anweisung des Arztes anzuwenden

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. 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/1/00/137/005 7 Tabletten
EU/1/00/137/006 28 Tabletten
EU/1/00/137/007 56 Tabletten
EU/1/00/137/014 84 Tabletten
EU/1/00/137/017 90 Tabletten
EU/1/00/137/008 112 Tabletten
EU/1/00/137/009 56 Tabletten als Einzeldosenpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandia 4 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 4 mg Tabletten
Rosiglitazon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 8 mg Filmtabletten
Rosiglitazon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Rosiglitazonmaleat, entsprechend 8 mg Rosiglitazon

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
28 Filmtabletten
84 Filmtabletten
90 Filmtabletten
112 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten
Nur nach Anweisung des Arztes anzuwenden

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. 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/1/00/137/010 7 Tabletten
EU/1/00/137/011 28 Tabletten
EU/1/00/137/015 84 Tabletten
EU/1/00/137/018 90 Tabletten
EU/1/00/137/012 112 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

avandia 8 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVANDIA 8 mg Tabletten
Rosiglitazon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SmithKline Beecham Ltd.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

AVANDIA 2 mg Filmtabletten
AVANDIA 4 mg Filmtabletten
AVANDIA 8 mg Filmtabletten
Rosiglitazon

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

1. WAS IST AVANDIA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Avandia wird 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. Avandia unterstützt Ihren Körper, das körpereigene Insulin besser zu nutzen, und dies hilft, Ihren Blutzucker wieder auf normale Werte zu senken.

Avandia kann entweder alleine oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (wie Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff) angewendet werden.

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

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

Avandia darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch (*überempfindlich*) gegen Rosiglitazon oder einen der sonstigen Bestandteile von Avandia 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 eine Lebererkrankung haben**,
 - **wenn Sie eine diabetische Ketoazidose hatten oder haben** (eine Komplikation des Diabetes mit raschem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen).
- ➔ **Bitte informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie der Meinung sind, dass eine dieser Aussagen auf Sie zutrifft und **nehmen Sie Avandia nicht ein.**

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Avandia ist erforderlich

Die Anwendung von Avandia 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 Avandia möglicherweise für Sie nicht geeignet ist.

Worauf Sie achten müssen

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

Bei Einnahme von Avandia 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 Blutzuckerspiegel beeinflussen:

- Gemfibrozil (zur **Senkung des Cholesterinspiegels**)
 - Rifampicin (zur Behandlung von **Tuberkulose** und anderen Infektionen)
- ➔ **Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden.** Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte kontrollieren und gegebenenfalls Ihre Avandia-Dosis anpassen.

Schwangerschaft und Stillzeit

- **Die Einnahme von Avandia während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.** Wenn Sie schwanger sind oder schwanger sein könnten, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Avandia **dürfen Sie nicht stillen.** Die Inhaltsstoffe von Avandia 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.

Avandia enthält Lactose

Avandia-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 AVANDIA EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Avandia 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 beträgt 4 mg täglich. Die Dosis kann als eine 4 mg-Tablette einmal pro Tag oder als eine 2 mg-Tablette zweimal pro Tag eingenommen werden.

Nach ungefähr 8 Wochen wird Ihr Arzt die Dosis möglicherweise erhöhen. Die maximale Dosierung beträgt 8 mg Avandia täglich.

Art der Anwendung

Die Tabletten mit etwas Wasser schlucken. Sie können Avandia sowohl zu den Mahlzeiten als auch unabhängig davon einnehmen.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Avandia 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 Avandia 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 Avandia nicht ab

Nehmen Sie Avandia so lange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Wenn Sie die Einnahme von Avandia 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 Avandia beenden möchten.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Anzeichen (Symptome), auf die Sie achten müssen

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

- erhabener und juckender Hautausschlag (*Quaddeln*)
 - Schwellungen, manchmal im Gesichts- und Mundbereich (*Angioödeme*), 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 Avandia.**

Flüssigkeitsansammlung und Herzleistungsschwäche: Avandia 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 Spaziergehen
- 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 Avandia zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung Ihres Diabetes anwenden, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass Ihr Blutzuckerspiegel 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 auftreten. Möglicherweise muss die Dosis Ihres Arzneimittels verringert werden.

Lebererkrankungen: Bevor Sie mit der Avandia-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 Avandia 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 Avandia länger als ein Jahr einnehmen. Am häufigsten kommt es zu Frakturen der Fuß-, Hand- oder Armknochen.

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
- Verstopfung
- lokale Schwellungen (*Ödeme*) durch Flüssigkeitsansammlung.

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
- rasche und übermäßig starke Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsansammlung

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 AVANDIA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Avandia 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 Avandia enthält

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Rosiglitazon. Avandia-Tabletten sind in unterschiedlichen Dosierungsstärken erhältlich. Jede Tablette enthält entweder 2 mg, 4 mg oder 8 mg Rosiglitazon.

Die sonstigen Bestandteile sind: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose, Hypromellose 6cP, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Titandioxid (E171), Macrogol 3000, Triacetin und Eisenoxid, rot (E172). Die 4 mg-Tablette enthält auch gereinigtes Talkum und Eisenoxidhydrat gelb (E172).

Wie Avandia aussieht und Inhalt der Packung

Avandia 2 mg Filmtabletten sind rosa und auf einer Seite mit „GSK“, auf der anderen mit „2“ gekennzeichnet. Die Filmtabletten stehen in Blisterpackungen mit 56, 112, 168 oder 180 Filmtabletten zur Verfügung oder als Einzeldosenpackung mit 56 Filmtabletten.

Avandia 4 mg Filmtabletten sind orange und auf einer Seite mit „GSK“, auf der anderen mit „4“ gekennzeichnet. Die Filmtabletten stehen in Blisterpackungen mit 7, 28, 56, 84, 90 oder 112 Filmtabletten zur Verfügung oder als Einzeldosenpackung mit 56 Filmtabletten.

Avandia 8 mg Filmtabletten sind rotbraun und auf einer Seite mit „GSK“, auf der anderen mit „8“ gekennzeichnet. Die Filmtabletten stehen in Blisterpackungen mit 7, 28, 84, 90 oder 112 Filmtabletten zur Verfügung.

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 Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Frankreich

oder

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

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: + 354 530 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)8 638 93 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.