

Rosiglitazon (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
SU glimepirid* (får i forvejen metformin)	3,6 (1,8) mg
Metformin (får i forvejen SU)	1.995,5 (682,6) mg

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

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

Der sås ingen forskel i antallet af vigtigste primære endepunkt-hændelser efter behandling med rosiglitazon (321/2.220) over for den aktive kontrolgruppe (323/2.227) (HR 0,99, CI 0,85-1,16), der lever op til det forud definerede non-inferioritetskriterium på 1,20 (non-inferioritet $p = 0,02$). HR og CI vedrørende sekundære endepunkter var: Død uanset årsag (HR 0,86, CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, apopleksi) (HR 0,93, CI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, CI 0,59-1,18), akut myokardieinfarkt (HR 1,14, CI 0,80-1,63) og apopleksi (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder i den gruppe, hvor rosiglitazon blev givet i tostoffbehandling, var denne kombinationsbehandling non-inferiør i forhold til kombinationen af SU og metformin til at reducere HbA1c. I den endelige analyse efter 5 år sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c fra baseline på 0,14 % hos patienter på rosiglitazon lagt oven i metformin over for en stigning på 0,17 % hos de patienter, der fik SU lagt oven i metformin i den randomiserede tostoffbehandling ($p < 0,0001$ mht. forskel i behandling). Hos de patienter, der fik rosiglitazon lagt oven i SU, sås en justeret gennemsnitsreduktion i HbA1c på 0,24 % over for en reduktion i HbA1c på 0,10 % hos de patienter, der fik metformin lagt oven i SU ($p = 0,0083$ mht. forskel i behandling). Der sås en signifikant stigning i hjerteinsufficiens (letal og ikkeletal) (HR 2,10, CI 1,35-3,27) og frakturer (risikoratio 1,57, CI 1,26-1,97) i forbindelse med de behandlinger, der indeholdt rosiglitazon, sammenlignet med den aktive kontrolgruppe (se afsnit 4.4 og 4.8). I alt 564 patienter trak sig ud af den kardiovaskulære opfølgning, 1,3 % af patienterne på rosiglitazon og 13 % af patienterne i kontrolgruppen; det betyder, at 7,2 % patientår er blevet mistet mht. kardiovaskulær opfølgning og 2,0 % patientår mht. opfølgning af død uanset årsag.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Rosiglitazons maksimale plasmakonzentration ses ca. 1 time efter administration.

Plasmakonzentrationerne er stort set dosisproportionale inden for det terapeutiske interval.

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

Distribution

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

Metabolisme

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

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

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er der lille sandsynlighed for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymet. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 (IC₅₀ 8 µM) og lav inhibition af CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se afsnit 4.5). Et *in vivo* interaktionsstudie med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

Elimination

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

Specielle populationer

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

Ældre: I den farmakokinetiske analyse med poolen population sås der ikke at have nogen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

Børn og unge: Farmakokinetiske analyser, inkluderede 96 pædiatriske patienter mellem 10 og 18 år som vejede fra 35 til 178 kg, foreslog samme gennemsnits CL/F hos børn og voksne. Individuelle CL/F for den pædiatriske gruppe var i samme område som individuelle data for voksne. CL/F syntes at være uafhængig af alder, men øgedes med stigende vægt i den pædiatriske gruppe.

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Natriumstivelsesglycolat (type A)
Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Filmovertræk (Opadry lyserød OY-L-24802):

Hypromellose 6cP
Titandioxid E171
Macrogol 3000
Lactosemonohydrat
Glyceroltriacetat
Jernoxid rød E172.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/Aluminium). 56, 112, 168 eller 180 filmovertrukne tabletter eller 56 filmovertrukne tabletter, enkeltdosispakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 11. juli 2000.

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 11. juli 2005.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 4 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 4 mg rosiglitazon.

Hjælpestoffer:

Indeholder lactose (hver tablet indeholder ca. 105 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Orange filmovertrukne tabletter præget med "GSK" på den ene side og "4" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

– Rosiglitazon er indiceret ved behandling af type 2-diabetes:

Som **monoterapi**

- til patienter (særligt overvægtige patienter), som er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og ved motion, og for hvem metformin er et uensigtsmæssigt behandlingsvalg på grund af kontraindikationer eller intolerans.

Som **kombinationsbehandling** med

- metformin, til patienter (særligt overvægtige patienter) med insufficient glykæmisk kontrol trods maksimal tolereret dosis af monoterapi med metformin.
- et sulfonylurinstof, kun til patienter med insufficient glykæmisk kontrol trods monoterapi med et sulfonylurinstof, og som har udvist intolerance over for metformin eller for hvem metformin er kontraindiceret.

Som **tripel-kombinationsbehandling** med

- metformin og et sulfonylurinstof, til patienter (særligt overvægtige patienter) med insufficient glykæmisk kontrol trods kombinationsbehandling (se afsnit 4.4).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Rosiglitazonbehandling påbegyndes sædvanligvis med 4 mg/dag. Denne dosis kan øges til 8 mg/dag efter 8 uger, hvis en bedre glykæmisk kontrol er påkrævet. Til patienter, som får rosiglitazon i kombination med et sulfonylurinstof, bør øgning af rosiglitazon til 8 mg/dag foretages med forsigtighed og i forbindelse med passende kliniske evaluering for at vurdere patientens risiko for at udvikle bivirkninger, der er relateret til væskeretention (se afsnit 4.4 og 4.8).

Rosiglitazon kan indgives en eller to gange daglig.

Rosiglitazon kan tages sammen med eller uden mad.

Ældre (se afsnit 4.4 Væskeretention og hjerteinsufficiens):

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 4.4 Væskeretention og hjerteinsufficiens):

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med mild og moderat renal insufficiens. Begrænsede data for patienter med alvorlig renal insufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min) er tilgængelige. Rosiglitazon bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Patienter med nedsat leverfunktion

Rosiglitazon bør ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion.

Børn og unge:

Der er ingen tilgængelige oplysninger om brugen af rosiglitazon hos personer under 10 år. For børn mellem 10 og 17 år er der begrænsede data om rosiglitazon som monoterapi (se afsnit 5.1 og 5.2). De tilgængelige data støtter ikke virkningen hos børn, og derfor anbefales brugen ikke.

4.3 Kontraindikationer

Brug af rosiglitazon er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for rosiglitazon eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- svigtende hjertefunktion eller en anamnese med hjerteinsufficiens (NYHA klasse I til IV)
- akut koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se afsnit 4.4)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk præ-koma.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Væskeretention og hjerteinsufficiens

Thiazolidinedioner kan forårsage væskeretention, som kan forværre eller fremskynde tegn og symptomer på kongestivt hjerteinsufficiens. Rosiglitazon kan forårsage dosis-afhængig væskeretention. Væskeretentionens mulige medvirken til vægtøgning bør vurderes individuelt, da hurtig og voldsom vægtøgning i meget sjældne tilfælde er rapporteret som tegn på væskeretention. Alle patienter, specielt patienter som samtidigt behandles med insulin eller et sulfonylurinstof, patienter med risiko for hjerteinsufficiens og patienter med reducerede kardiale reserver, bør overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, der er relateret til væskeretention, herunder vægtøgning og hjerteinsufficiens. Hvis rosiglitazon anvendes i kombination med metformin og insulin, anbefales det at øge overvågningen af patienten.

Rosiglitazon bør seponeres, såfremt der opstår klinisk forringelse i den kardiale status.

Hjerteinsufficiens blev også rapporteret hyppigere hos patienter, der tidligere har haft hjerteinsufficiens, ligesom ødem og hjerteinsufficiens blev rapporteret hyppigere hos ældre patienter og hos patienter med mild eller moderat nyresvigt. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter over 75 år på grund af den begrænsede erfaring med behandling af disse patienter. Eftersom NSAID og rosiglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig administration forhøje risikoen for ødem.

Kombination med insulin

I kliniske undersøgelser er der observeret en øget forekomst af hjerteinsufficiens, når rosiglitazon anvendes i kombination med insulin. Insulin og rosiglitazon er begge forbundet med væskeretention, og samtidig administration kan øge risikoen for ødem og iskæmisk hjertesygdom. Insulin bør kun tilføjes til etableret behandling med rosiglitazon i exceptionelle tilfælde og under tæt overvågning.

Myokardieiskæmi

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

Akut koronarsyndrom (AKS)

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

Monitorering af leverfunktionen

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

Øjenlidelser

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

Vægtøgning

I kliniske undersøgelser med rosiglitazon har der været evidens for dosis-relateret vægtøgning. Vægtøgningen var større, når rosiglitazon blev anvendt i kombination med insulin. Vægten skal nøje overvåges, da vægtøgning kan medføre væskeretention, der kan være associeret med hjerteinsufficiens.

Anæmi

Behandling med rosiglitazon er associeret med en dosis-relateret reduktion i hæmoglobinniveauet. Hos patienter med lavt baseliniveau for hæmoglobin før indledning af terapi findes en forhøjet risiko for anæmi under behandling med rosiglitazon.

Hypoglykæmi

Patienter, der får rosiglitazon i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin, kan have risiko for dosis-relateret hypoglykæmi. Det kan være nødvendigt at øge overvågningen af patienten og at reducere dosis af sulfonylurinstof/insulin.

Tripel-kombinationsbehandling

Brug af rosiglitazon som tripel-kombinationsbehandling, i kombination med metformin og et sulfonylurinstof, kan være associeret med øget risiko for væskeretention og hjerterinsufficiens, såvel som hypoglykæmi (se afsnit 4.8). Øget monitorering af patienten anbefales og justering af sulfonylurinstof dosis kan være nødvendig. Beslutningen om at påbegynde tripel-kombinationsbehandling bør inkludere en overvejelse om alternativt at skifte patienter over på insulin.

Knoglelidelser

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

Andet

Der er blevet givet rosiglitazon til præmenopausale kvinder i kliniske undersøgelser. Skønt en hormonal ubalance er set i prækliniske undersøgelser (se afsnit 5.3), så er der ikke observeret signifikante uønskede effekter i forbindelse med menstruelle forstyrrelser. Som en konsekvens af forbedret insulin sensitivitet kan ovulationen genetableres hos patienter, som er anovulatoriske på grund af insulinresistens. Patienter bør være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet opstår, bør behandlingen seponeres (se afsnit 4.6).

Rosiglitazon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min).

Rosiglitazon bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C8 inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller inducerende stoffer (f.eks. rifampicin). Glykæmisk kontrol bør monitoreres tæt. Justering af rosiglitazon dosis inden for den anbefalede dosering eller ændringer i diabetisk behandling bør overvejes (se afsnit 4.5).

AVANDIA tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke anvendes til patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerance, Lapp lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

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

Samtidig administration af de orale antidiabetiske præparater metformin, glibenclamid og acarbose resulterede ikke i nogen klinisk relevant farmakokinetisk interaktion med rosiglitazon. Moderat indtagelse af alkohol sammen med rosiglitazon har ingen effekt på den glykæmiske kontrol.

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

4.6 Graviditet og amning

Rosigitazon passerer den humane placenta og er detekterbar i fostervæv. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra brugen af rosigitazon hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Rosigitazon bør ikke anvendes under graviditet.

Rosigitazon er blevet påvist i mælken hos forsøgsdyr. Det vides ikke, om amning vil kunne medføre, at barnet eksponeres for lægemidlet. Rosigitazon bør derfor ikke anvendes af kvinder, som ammer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Data fra kliniske undersøgelser

Bivirkninger fra hvert behandlingsregime er listet under organklasser og absolutte frekvenser. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosigitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline karakteristika for patienterne. Frekvenskategorierne tildelt bivirkninger baseret på erfaringer fra kliniske undersøgelser afspejler ikke nødvendigvis frekvensen af bivirkninger opstået under normal klinisk praksis. Frekvensen er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

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

Tabel 1. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser

Bivirkning	Frekvens af bivirkning under behandlingsregime			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Blod og lymfesystem				
anæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
leukopeni			Almindelig	
trombocytopeni			Almindelig	
agranulocytose				Almindelig
Metabolisme og ernæring				
hypercholesterolæmi ¹	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
hypertriglyceridæmi	Almindelig		Almindelig	
hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
vægtøgning	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
øget appetit	Almindelig		Ikke almindelig	
hypoglykæmi		Almindelig	Meget Almindelig	Meget Almindelig
Nervesystemet				
svimmelhed*		Almindelig	Almindelig	
hovedpine*				Almindelig
Hjerte				
hjerteinsufficiens ²		Almindelig	Almindelig	Almindelig
hjerteiskæmi ^{3*}	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mave-tarmkanalen				
obstipation	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindeæV				
frakturer ⁴	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
myalgi*				Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
ødem	Almindelig	Almindelig	Meget Almindelig	Meget Almindelig

RSG - Rosiglitazon monoterapi; RSG + MET - Rosiglitazon med metformin; RSG + SU - Rosiglitazon med sulfonylurinstof; RSG + MET + SU - Rosiglitazon med metformin og sulfonylurinstof

*Frekvenskategorien for baggrundshyppigheden af disse bivirkninger, som er taget fra placebo gruppe data fra kliniske undersøgelser, er "Almindelig".

¹Hyperkolesterolæmi var rapporteret hos op til 5,3 % af patienter behandlet med rosiglitazon (monoterapi, dobbelt- eller tripelterapi). Det forhøjede totale kolesterolniveau blev forbundet med en forøgelse i både LDLc og HDLc, men forholdet af total kolesterol:HDLc var uændret eller forbedret i langtidsundersøgelser. Overordnet var disse stigninger generelt milde til moderate og som regel var behandlingsstop ikke nødvendigt.

²Når rosiglitazon gives i kombination med sulfonylurinstof (enten i kombinationens- eller i tripelkombinationsbehandling), er der set en stigning i antallet af hjerteinsufficiens. Forekomsten er højere ved 8 mg rosiglitazon sammenlignet med 4 mg rosiglitazon (som total daglig dosis).

Forekomsten af hjerteinsufficiens i det dobbeltblinde hovedstudie var 1,4 % ved trippel-kombinationsbehandling, sammenlignet med 0,4 % for metformin og sulfonylurinstof kombinationsbehandling. Forekomsten af hjerteinsufficiens ved kombination med insulin (rosiglitazon gives for at understøtte insulinbehandling) var 2,4 % sammenlignet med 1,1 % for insulin givet alene. Ydermere har en placebokontrolleret etårig undersøgelse af patienter, der lider af kongestiv hjerteinsufficiens NYHA klasse I-II, vist en forværring eller mulig forværring af hjerteinsufficiens hos 6,4 % af patienterne i behandling med rosiglitazon, sammenlignet med 3,5 % for placebo.

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

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

I dobbeltblinde kliniske forsøg med rosiglitazon var incidensen af stigninger i ALAT, på mere end tre gange den øvre normale grænse, af samme størrelse som ved placebo (0,2 %) og mindre end værdien for de aktive komparatorer (0,5 % metformin/sulfonylurinstof). Incidensen af alle bivirkninger relateret til lever- og galdesystemerne var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og ens med placebo.

Post-marketing data

I forlængelse af bivirkningsdata fundet i kliniske undersøgelser er data fundet efter markedsføring af rosiglitazon listet i tabellen nedenfor. Frekvensen er defineret som: sjælden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000) herunder isolerede rapporter.

Tabel 2. Frekvens af bivirkninger fundet efter markedsføring

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

⁵Sjældne tilfælde af forhøjede leverenzzymer og hepatocellulær dysfunktion er rapporteret. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om fatale udfald.

4.9 Overdosering

Der er begrænset datamateriale til rådighed i forbindelse med overdosering hos mennesker. I kliniske undersøgelser med frivillige er rosiglitazon blevet givet som enkelt-doser op til 20 mg og var veltolereret.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Oral blodsukker sænkende lægemiddel; thiazolidinedioner ATC-kode: A10 BG 02

Rosiglitazon er en selektiv agonist ved PPAR γ (peroxisomal proliferator aktiveret gamma) nuklearreceptor og hører hjemme i antidiabetikumgruppen thiazolidinedioner. Det reducerer glykæmi ved at nedsætte insulinresistens i fedtvæv, skeletmuskulatur og levervæv.

Prækliniske data

Rosiglitazons antihyperglykæmiske aktivitet er påvist i et antal dyremodeller med diabetes type 2. Herudover bevarede rosiglitazon β -cellefunktion demonstreret ved stigning i antallet af de langerhanske øer og insulinindholdet og forhindrede udviklingen af udtalt hyperglykæmi i dyremodeller med diabetes type 2. Rosiglitazon stimulerede ikke udskillelsen af insulin fra pankreas eller gav hypoglykæmi hos rotter og mus. Den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) med høj affinitet til det opløselige humane PPAR γ udviste relativ høj potens i en glucosetolerance-assay hos overvægtige mus. Den kliniske relevans af denne observation er endnu ikke fuldt ud belyst.

Data fra kliniske forsøg

Den glucosesænkende effekt indtræder langsomt stigende til næsten maksimal reduktion i fastende plasmagluose (FPG) påviseligt efter ca. 8 ugers behandling. Den forbedrede glykæmiske kontrol er forbundet med en reduktion i både fastende og postprandial glucose.

Rosiglitazon var associeret med vægtøgning. Mekanistiske undersøgelser har vist, at vægtøgningen overvejende skyldtes en stigning i subkutan fedt med mindsket visceralt og intra-hepatisk fedt.

I overensstemmelse med virkningsmekanismen reducerede rosiglitazon insulinresistens og forbedrede pankreatisk β -celle funktion. Forbedret glykæmisk kontrol var også associeret med et signifikant fald i frie fede syrer. Som en konsekvens af forskellige men komplementære virkningsmekanismer, resulterede kombinationsbehandling med rosiglitazon og sulfonylurinstof eller metformin i additiv effekt på glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes.

I studier med en varighed på maksimum 3 år medførte rosiglitazon indgivet en eller to gange daglig en vedvarende forbedring i glykæmisk kontrol (FPG og HbA1c). En mere udtalt glucosesænkende effekt blev observeret i overvægtige patienter. Et morbiditets/mortalitetsstudie er endnu ikke blevet tilendebragt med rosiglitazon, hvorfor langtidsfordelen associeret med forbedret glykæmisk kontrol ikke er blevet demonstreret.

Et aktivt kontrolleret klinisk studie (rosiglitazon op til 8 mg daglig eller metformin op til 2000 mg daglig) af 24 ugers varighed blev udført med 197 børn (mellem 10 og 17 år) med type 2-diabetes. Kun metformingruppen opnåede statistisk signifikante forbedringer i HbA1c i forhold til baseline. Rosiglitazon viste ikke non-inferiority i forhold til metformin. Efter behandling med rosiglitazon blev der ikke noteret nye sikkerhedsanliggender hos børn set i forhold til voksne. Der foreligger ikke tilgængelige langtidsdata for virkning og sikkerhed hos børn.

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

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) var en stor (4.447 patienter), open-labelled, prospektiv, kontrolleret undersøgelse (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år), hvor patienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt regulerede på metformin eller sulfonylurinstof (SU), blev randomiserede til at få lagt rosiglitazon eller metformin

eller SU oveni. Patienterne havde i gennemsnit haft diabetes i ca. 7 år. Det vigtigste primære endepunkt var kardiovaskulær indlæggelse (herunder med hjersteinsufficiens) og kardiovaskulær død. Gennemsnitsdoser ved slutningen af den randomiserede behandling ses herunder:

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolisme

Rosiglitazons metabolisme er omfattende, og ingen oprindelig del udskilles uændret. Metabolismen sker primært gennem N-demetylation og hydroxylation, efterfulgt af konjugation med sulfat og glukuronsyre. Bidraget fra den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) til den

samlede antidiabetiske aktivitet af rosiglitazon er ikke fuldt ud belyst hos mennesket, og det kan ikke udelukkes, at metabolitten bidrager til aktiviteten. Dette udgør dog ikke noget sikkerhedsproblem for patientpopulationen eller specielle populationer, eftersom nedsat leverfunktion er kontraindiceret, og de kliniske fase III studier omfattede et betragteligt antal ældre patienter og patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

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

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er der lille sandsynlighed for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymmer. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 (IC₅₀ 8 µM) og lav inhibition af CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se afsnit 4.5). Et *in vivo* interaktionsstudie med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

Elimination

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

Specielle populationer

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

Ældre: I den farmakokinetiske analyse med poollet population sås alder ikke at have nogen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

Børn og unge: Farmakokinetiske analyser, inkluderede 96 pædiatriske patienter mellem 10 og 18 år som vejede fra 35 til 178 kg, foreslog samme gennemsnits CL/F hos børn og voksne. Individuelle CL/F for den pædiatriske gruppe var i samme område som individuelle data for voksne. CL/F syntes at være uafhængig af alder, men øgedes med stigende vægt i den pædiatriske gruppe.

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Natriumstivelsesglycolat (type A)
Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

Filmovertræk (Opadry orange OY-L-23028):

Hypromellose 6cP
Titandioxid E171
Macrogol 3000
Renset talkum
Lactosemonohydrat
Glyceroltriacetat
Jernoxid rød E172
Jernoxid gul E172

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/Aluminium). 7, 28, 56, 84, 90 eller 112 filmovertrukne tabletter eller 56 filmovertrukne tabletter, enkeltdosispakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 11. juli 2000.

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 11. juli 2005.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 8 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 8 mg rosiglitazon.

Hjælpestoffer:

Indeholder lactose (hver tablet indeholder ca. 209 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Rødbrune filmovertrukne tabletter præget med "GSK" på den ene side og "8" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

– Rosiglitazon er indiceret ved behandling af type 2-diabetes:

Som **monoterapi**

- til patienter (særligt overvægtige patienter), som er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og ved motion, og for hvem metformin er et uhensigtsmæssigt behandlingsvalg på grund af kontraindikationer eller intolerans.

Som **kombinationsbehandling** med

- metformin, til patienter (særligt overvægtige patienter) med insufficient glykæmisk kontrol trods maksimal tolereret dosis af monoterapi med metformin.
- et sulfonylurinstof, kun til patienter med insufficient glykæmisk kontrol trods monoterapi med et sulfonylurinstof, og som har udvist intolerance over for metformin eller for hvem metformin er kontraindiceret.

Som **tripel-kombinationsbehandling** med

- metformin og et sulfonylurinstof, til patienter (særligt overvægtige patienter) med insufficient glykæmisk kontrol trods kombinationsbehandling (se afsnit 4.4).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Rosiglitazonbehandling påbegyndes sædvanligvist med 4 mg/dag. Denne dosis kan øges til 8 mg/dag efter 8 uger, hvis en bedre glykæmisk kontrol er påkrævet. Til patienter, som får rosiglitazon i kombination med et sulfonylurinstof, bør øgning af rosiglitazon til 8 mg/dag foretages med forsigtighed og i forbindelse med passende kliniske evaluering for at vurdere patientens risiko for at udvikle bivirkninger, der er relateret til væskeretention (se afsnit 4.4 og 4.8).

Rosiglitazon kan indgives en eller to gange daglig.

Rosiglitazon kan tages sammen med eller uden mad.

Ældre (se afsnit 4.4 Væskeretention og hjerteinsufficiens):

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 4.4 Væskeretention og hjerteinsufficiens):

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med mild og moderat renal insufficiens. Begrænsede data for patienter med alvorlig renal insufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min) er tilgængelige. Rosiglitazon bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Patienter med nedsat leverfunktion

Rosiglitazon bør ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion.

Børn og unge:

Der er ingen tilgængelige oplysninger om brugen af rosiglitazon hos personer under 10 år. For børn mellem 10 og 17 år er der begrænsede data om rosiglitazon som monoterapi (se afsnit 5.1 og 5.2). De tilgængelige data støtter ikke virkningen hos børn, og derfor anbefales brugen ikke.

4.3 Kontraindikationer

Brug af rosiglitazon er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for rosiglitazon eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- svigtende hjertefunktion eller en anamnese med hjerteinsufficiens (NYHA klasse I til IV)
- akut koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se afsnit 4.4)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk præ-koma.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Væskeretention og hjerteinsufficiens

Thiazolidinedioner kan forårsage væskeretention, som kan forværre eller fremskynde tegn og symptomer på kongestivt hjerteinsufficiens. Rosiglitazon kan forårsage dosis-afhængig væskeretention. Væskeretentionens mulige medvirken til vægtøgning bør vurderes individuelt, da hurtig og voldsom vægtøgning i meget sjældne tilfælde er rapporteret som tegn på væskeretention. Alle patienter, specielt patienter som samtidigt behandles med insulin eller et sulfonylurinstof, patienter med risiko for hjerteinsufficiens og patienter med reducerede kardiale reserver, bør overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, der er relateret til væskeretention, herunder vægtøgning og hjerteinsufficiens. Hvis rosiglitazon anvendes i kombination med metformin og insulin, anbefales det at øge overvågningen af patienten. Rosiglitazon bør seponeres, såfremt der opstår klinisk forringelse i den kardiale status.

Hjerteinsufficiens blev også rapporteret hyppigere hos patienter, der tidligere har haft hjerteinsufficiens, ligesom ødem og hjerteinsufficiens blev rapporteret hyppigere hos ældre patienter og hos patienter med mild eller moderat nyresvigt. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter over 75 år på grund af den begrænsede erfaring med behandling af disse patienter. Eftersom NSAID og rosiglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig administration forhøje risikoen for ødem.

Kombination med insulin

I kliniske undersøgelser er der observeret en øget forekomst af hjerteinsufficiens, når rosiglitazon anvendes i kombination med insulin. Insulin og rosiglitazon er begge forbundet med væskeretention, og samtidig administration kan øge risikoen for ødem og iskæmisk hjertesygdom. Insulin bør kun tilføjes til etableret behandling med rosiglitazon i exceptionelle tilfælde og under tæt overvågning.

Myokardieiskæmi

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

Akut koronarsyndrom (AKS)

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

Monitorering af leverfunktionen

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

Øjenlidelser

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

Vægtøgning

I kliniske undersøgelser med rosiglitazon har der været evidens for dosis-relateret vægtøgning. Vægtøgningen var større, når rosiglitazon blev anvendt i kombination med insulin. Vægten skal nøje overvåges, da vægtøgning kan medføre væskeretention, der kan være associeret med hjerteinsufficiens.

Anæmi

Behandling med rosiglitazon er associeret med en dosis-relateret reduktion i hæmoglobinniveauet. Hos patienter med lavt baselineniveau for hæmoglobin før indledning af terapi findes en forhøjet risiko for anæmi under behandling med rosiglitazon.

Hypoglykæmi

Patienter, der får rosiglitazon i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin, kan have risiko for dosis-relateret hypoglykæmi. Det kan være nødvendigt at øge overvågningen af patienten og at reducere dosis af sulfonylurinstof/insulin.

Tripel-kombinationsbehandling

Brug af rosiglitazon som tripel-kombinationsbehandling, i kombination med metformin og et sulfonylurinstof, kan være associeret med øget risiko for væskeretention og hjerteinsufficiens, såvel som hypoglykæmi (se afsnit 4.8). Øget monitorering af patienten anbefales og justering af sulfonylurinstof dosis kan være nødvendig. Beslutningen om at påbegynde tripel-kombinationsbehandling bør inkludere en overvejelse om alternativt at skifte patienter over på insulin.

Knoglelidelser

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

Andet

Der er blevet givet rosiglitazon til præmenopausale kvinder i kliniske undersøgelser. Skønt en hormonal ubalance er set i prækliniske undersøgelser (se afsnit 5.3), så er der ikke observeret signifikante uønskede effekter i forbindelse med menstruelle forstyrrelser. Som en konsekvens af forbedret insulin sensitivitet kan ovulationen genetableres hos patienter, som er anovulatoriske på grund af insulinresistens. Patienter bør være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet opstår, bør behandlingen seponeres (se afsnit 4.6).

Rosiglitazon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min).

Rosiglitazon bør anvendes med forsigtighed under samtidig administration af CYP2C8 inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller inducerende stoffer (f.eks. rifampicin). Glykæmisk kontrol bør monitoreres tæt. Justering af rosiglitazon dosis inden for den anbefalede dosering eller ændringer i diabetisk behandling bør overvejes (se afsnit 4.5).

AVANDIA tabletter indeholder lactose og bør derfor ikke anvendes til patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerance, Lapp lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

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

Samtidig administration af de orale antidiabetiske præparater metformin, glibenclamid og acarbose resulterede ikke i nogen klinisk relevant farmakokinetisk interaktion med rosiglitazon. Moderat indtagelse af alkohol sammen med rosiglitazon har ingen effekt på den glykæmiske kontrol.

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

4.6 Graviditet og amning

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

Rosiglitazon er blevet påvist i mælken hos forsøgsdyr. Det vides ikke, om amning vil kunne medføre, at barnet eksponeres for lægemidlet. Rosiglitazon bør derfor ikke anvendes af kvinder, som ammer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Data fra kliniske undersøgelser

Bivirkninger fra hvert behandlingsregime er listet under organklasser og absolutte frekvenser. For dosisrelaterede bivirkninger vil frekvensen afspejle den høje dosis af rosiglitazon. Frekvenskategorier gør ikke rede for andre faktorer, herunder varighed af undersøgelsen, allerede kendte fysiske tilstande og baseline karakteristika for patienterne. Frekvenskategorierne tildelt bivirkninger baseret på erfaringer fra kliniske undersøgelser afspejler ikke nødvendigvis frekvensen af bivirkninger opstået under normal klinisk praksis. Frekvensen er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

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

Tabel 1. Frekvens af bivirkninger identificeret under kliniske undersøgelser

Bivirkning	Frekvens af bivirkning under behandlingsregime			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Blod og lymfesystem				
anæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
leukopeni			Almindelig	
trombocytopeni			Almindelig	
agranulocytose				Almindelig
Metabolisme og ernæring				
hypercholesterolæmi ¹	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
hypertriglyceridæmi	Almindelig		Almindelig	
hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
vægtøgning	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
øget appetit	Almindelig		Ikke almindelig	
hypoglykæmi		Almindelig	Meget Almindelig	Meget Almindelig
Nervesystemet				
svimmelhed*		Almindelig	Almindelig	
hovedpine*				Almindelig
Hjerte				
hjerteinsufficiens ²		Almindelig	Almindelig	Almindelig
hjerteiskæmi ^{2*}	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mave-tarmkanalen				
obstipation	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindeæ				
frakturer ⁴	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
myalgi*				Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
ødem	Almindelig	Almindelig	Meget Almindelig	Meget Almindelig

RSG - Rosiglitazon monoterapi; RSG + MET - Rosiglitazon med metformin; RSG + SU - Rosiglitazon med sulfonylurinstof; RSG + MET + SU - Rosiglitazon med metformin og sulfonylurinstof

*Frekvenskategorien for baggrundshyppigheden af disse bivirkninger, som er taget fra placebo gruppe data fra kliniske undersøgelser, er ”Almindelig”.

¹Hyperkolesterolæmi var rapporteret hos op til 5,3 % af patienter behandlet med rosiglitazon (monoterapi, dobbelt- eller tripelterapi). Det forhøjede totale kolesterolniveau blev forbundet med en forøgelse i både LDLc og HDLc, men forholdet af total kolesterol:HDLc var uændret eller forbedret i langtidsundersøgelser. Overordnet var disse stigninger generelt milde til moderate og som regel var behandlingsstop ikke nødvendigt.

²Når rosiglitazon gives i kombination med sulfonylurinstof (enten i kombinationens- eller i tripel-kombinationsbehandling), er der set en stigning i antallet af hjertheinsufficiens. Forekomsten er højere ved 8 mg rosiglitazon sammenlignet med 4 mg rosiglitazon (som total daglig dosis). Forekomsten af hjertheinsufficiens i det dobbeltblinde hovedstudie var 1,4 % ved tripel-kombinationsbehandling, sammenlignet med 0,4 % for metformin og sulfonylurinstof kombinationsbehandling. Forekomsten af hjertheinsufficiens ved kombination med insulin (rosiglitazon gives for at understøtte insulinbehandling) var 2,4 % sammenlignet med 1,1 % for insulin givet alene. Ydermere har en placebokontrolleret etårig undersøgelse af patienter, der lider af kongestiv hjertheinsufficiens NYHA klasse I-II, vist en forværring eller mulig forværring af hjertheinsufficiens hos 6,4 % af patienterne i behandling med rosiglitazon, sammenlignet med 3,5 % for placebo.

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

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

I dobbeltblinde kliniske forsøg med rosiglitazon var incidensen af stigninger i ALAT, på mere end tre gange den øvre normale grænse, af samme størrelse som ved placebo (0,2 %) og mindre end værdien for de aktive komparatorer (0,5 % metformin/sulfonylurinstof). Incidensen af alle bivirkninger relateret til lever- og galdesystemerne var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og ens med placebo.

Post-marketing data

I forlængelse af bivirkningsdata fundet i kliniske undersøgelser er data fundet efter markedsføring af rosiglitazon listet i tabellen nedenfor. Frekvensen er defineret som: sjælden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$) herunder isolerede rapporter.

Tabel 2. Frekvens af bivirkninger fundet efter markedsføring

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

⁵Sjældne tilfælde af forhøjede leverenzym og hepatocellulær dysfunktion er rapporteret. I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om fatale udfald.

4.9 Overdosering

Der er begrænset datamateriale til rådighed i forbindelse med overdosering hos mennesker. I kliniske undersøgelser med frivillige er rosiglitazon blevet givet som enkelt-doser op til 20 mg og var veltolereret.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Oral blodsukker sænkende lægemiddel; thiazolidinedioner ATC-kode: A10 BG 02

Rosiglitazon er en selektiv agonist ved PPAR γ (peroxisomal proliferator aktiveret gamma) nuklearreceptor og hører hjemme i antidiabetikumgruppen thiazolidinedioner. Det reducerer glykæmi ved at nedsætte insulinresistens i fedtvæv, skeletmuskulatur og levervæv.

Prækliniske data

Rosiglitazons antihyperglykæmiske aktivitet er påvist i et antal dyremodeller med diabetes type 2. Herudover bevarede rosiglitazon β -cellefunktion demonstreret ved stigning i antallet af de langerhanske øer og insulinindholdet og forhindrede udviklingen af udtalt hyperglykæmi i dyremodeller med diabetes type 2. Rosiglitazon stimulerede ikke udskillelsen af insulin fra pankreas eller gav hypoglykæmi hos rotter og mus. Den hyppigst forekommende metabolit (para-hydroxy-sulfat) med høj affinitet til det opløselige humane PPAR γ udviste relativ høj potens i en glucosetolerance-assay hos overvægtige mus. Den kliniske relevans af denne observation er endnu ikke fuldt ud belyst.

Data fra kliniske forsøg

Den glucosesænkende effekt indtræder langsomt stigende til næsten maksimal reduktion i fastende plasmagluose (FPG) påviseligt efter ca. 8 ugers behandling. Den forbedrede glykæmiske kontrol er forbundet med en reduktion i både fastende og postprandial glucose.

Rosiglitazon var associeret med vægtøgning. Mekanistiske undersøgelser har vist, at vægtøgningen overvejende skyldtes en stigning i subkutan fedt med mindsket visceralt og intra-hepatisk fedt.

I overensstemmelse med virkningsmekanismen reducerede rosiglitazon insulinresistens og forbedrede pankreatisk β -celle funktion. Forbedret glykæmisk kontrol var også associeret med et signifikant fald i frie fede syrer. Som en konsekvens af forskellige men komplementære virkningsmekanismer, resulterede kombinationsbehandling med rosiglitazon og sulfonylurinstof eller metformin i additiv effekt på glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes.

I studier med en varighed på maksimum 3 år medførte rosiglitazon indgivet en eller to gange daglig en vedvarende forbedring i glykæmisk kontrol (FPG og HbA1c). En mere udtalt glucosesænkende effekt blev observeret i overvægtige patienter. Et morbiditets/mortalitetsstudie er endnu ikke blevet tilendebragt med rosiglitazon, hvorfor langtidseffekten associeret med forbedret glykæmisk kontrol ikke er blevet demonstreret.

Et aktivt kontrolleret klinisk studie (rosiglitazon op til 8 mg daglig eller metformin op til 2000 mg daglig) af 24 ugers varighed blev udført med 197 børn (mellem 10 og 17 år) med type 2-diabetes. Kun metformingruppen opnåede statistisk signifikante forbedringer i HbA1c i forhold til baseline. Rosiglitazon viste ikke non-inferiority i forhold til metformin. Efter behandling med rosiglitazon blev der ikke noteret nye sikkerhedsanliggender hos børn set i forhold til voksne. Der foreligger ikke tilgængelige langtidseffekter for virkning og sikkerhed hos børn.

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

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) var en stor (4.447 patienter), open-labelled, prospektiv, kontrolleret undersøgelse (gennemsnitlig opfølgning i 5,5 år), hvor patienter med type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt regulerede på

metformin eller sulfonylurinstof (SU), blev randomiserede til at få lagt rosiglitazon eller metformin eller SU oveni. Patienterne havde i gennemsnit haft diabetes i ca. 7 år. Det vigtigste primære endepunkt var kardiovaskulær indlæggelse (herunder med hjersteinsufficiens) og kardiovaskulær død. Gennemsnitsdoser ved slutningen af randomiseret behandling ses herunder:

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Rosiglitazons maksimale plasmakoncentration ses ca. 1 time efter administration.

Plasmakoncentrationerne er stort set dosisproportionale inden for det terapeutiske interval.

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

Distribution

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

Metabolisme

Rosiglitazons metabolisme er omfattende, og ingen oprindelig del udskilles uændret. Metabolismen sker primært gennem N-demetylation og hydroxylation, efterfulgt af konjugation med sulfat og

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

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

Idet der ikke ses nogen væsentlig *in vitro* hæmning af CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A med rosiglitazon, er der lille sandsynlighed for signifikant metabolismebaserede interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymmer. Rosiglitazon udviste moderat inhibition af CYP2C8 (IC₅₀ 8 µM) og lav inhibition af CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se afsnit 4.5). Et *in vivo* interaktionsstudie med warfarin indikerede, at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substrater *in vivo*.

Elimination

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

Specielle populationer

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

Ældre: I den farmakokinetiske analyse med poollet population sås alder ikke at have nogen signifikant indflydelse på farmakokinetikken.

Børn og unge: Farmakokinetiske analyser, inkluderede 96 pædiatriske patienter mellem 10 og 18 år som vejede fra 35 til 178 kg, foretog samme gennemsnits CL/F hos børn og voksne. Individuelle CL/F for den pædiatriske gruppe var i samme område som individuelle data for voksne. CL/F syntes at være uafhængig af alder, men øgedes med stigende vægt i den pædiatriske gruppe.

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Natriumstivelsesglycolat (type A)
Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Filmovertræk (Opadry lyserød OY-L-24803):

Hypromellose 6cP
Titandioxid E171
Macrogol 3000
Lactosemonohydrat
Glyceroltriacetat
Jernoxid rød E172.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtige blisterpakninger (PVC/Aluminium). 7, 28, 84, 90 eller 112 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 11. juli 2000.

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 11. juli 2005.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Glaxo Wellcome Production
Z.I. Du Terras
53100 Mayenne
Frankrig

eller

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Lægemidlet er receptpligtigt.

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

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Lægemiddelovervågningsystem

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

Risikohåndteringsplan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre de studier og lægemiddelovervågningsaktiviteter, der er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen, som aftalt i version 4 af Risikohåndteringsplanen (RMP) anført i modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og i efterfølgende opdateringer af RMP, godkendt af CHMP.

Som angivet i CHMP's retningslinjer for risikohåndteringsystemer for humane lægemidler skal en opdateret RMP indsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdatering (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Yderligere skal der indsendes en opdateret RMP:

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på nuværende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- inden for 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- efter anmodning fra EMEA.

PSURs

Efter forlængelsen af markedsføringstilladelsen vil indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende årlige PSURs, medmindre andet er bestemt af CHMP.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 2 mg filmovertrukne tabletter
rosiglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 2 mg rosiglitazon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter, enkeltdosispakning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen før brug
Følg altid lægens anvisninger

6. ADVARSEL OM AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/002 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/003 112 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/013 168 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/016 180 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/004 56 filmovertrukne tabletter, enkeltdosispakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BEVILLE-SKRIFT

avandia 2 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 2 mg tabletter
rosiglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 4 mg filmovertrukne tabletter
rosiglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 4 mg rosiglitazon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter, enkeltdosispakning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen før brug
Følg altid lægens anvisninger

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

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/005 7 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/006 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/007 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/014 84 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/017 90 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/008 112 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/009 56 filmovertrukne tabletter, enkeltdosispakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

avandia 4 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 4 mg tabletter
rosiglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 8 mg filmovertrukne tabletter
rosiglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rosiglitazonmaleat svarende til 8 mg rosiglitazon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen før brug
Følg altid lægens anvisninger

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

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/010 7 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/011 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/015 84 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/018 90 filmovertrukne tabletter
EU/1/00/137/012 112 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

avandia 8 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 8 mg tabletter
rosiglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

AVANDIA 2 mg filmovertrukne tabletter
AVANDIA 4 mg filmovertrukne tabletter
AVANDIA 8 mg filmovertrukne tabletter
rosiglitazon

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Avandia anvendes til behandling af type 2-diabetes. Personer med type 2-diabetes producerer ikke nok insulin (et hormon som regulerer blodsukkeret) eller reagerer ikke normalt på den insulin, som deres krop producerer. Ved at hjælpe din krop til bedre at kunne udnytte den insulin, kroppen producerer, hjælper Avandia med at sænke dit blodsukker til et normalt niveau.

Avandia kan anvendes alene eller sammen med andre lægemidler til behandling af diabetes (såsom metformin eller et sulfonylurinstof).

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE AVANDIA

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

Tag ikke Avandia:

- **hvis du er overfølsom (allergisk)** over for rosiglitazon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Avandia (se afsnit 6)
- **hvis du har haft et hjertetilfælde eller alvorlige hjertekramper**, som behandles på hospital
- **hvis du har en hjertelidelse** eller tidligere har haft det
- **hvis du har en leversygdom**
- **hvis du har haft diabetisk ketoacidose** (en komplikation til diabetes, der medfører hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning).

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

Vær ekstra forsigtig med at tage Avandia

Avandia bør ikke anvendes af personer under 18 år, da virkningen er ukendt hos denne patientgruppe.

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

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

Vær opmærksom på

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

Ægløsning

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

Brug af anden medicin

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

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

- gemfibrozil (anvendes til at **sænke kolesterol**)
 - rifampicin (anvendes til at behandle **tuberkulose** og andre infektioner).
- **Fortæl det til din læge eller på apoteket, hvis du tager nogen af disse.** Dit blodsukker vil blive tjekket, og din dosis af Avandia skal måske ændres.

Graviditet og amning

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Avandia indeholder Lactose

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

3. SÅDAN SKAL DU TAGE AVANDIA

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

Hvor meget skal du tage

Den sædvanlige startdosis er 4 mg pr. dag. Denne dosis kan tages som en 4 mg tablet en gang daglig eller som en 2 mg tablet to gange daglig.

Efter 8 uger kan din læge vurdere, at din dosis skal øges. Den maksimale dosis er 8 mg Avandia pr. dag.

Sådan skal du tage

Synk tabletterne med vand. Avandia kan tages sammen med et måltid eller på tom mave.

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

Hvis du har taget for meget Avandia

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

Hvis du har glemt at tage Avandia

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

Hvis du holder op med at tage Avandia

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

4. BIVIRKNINGER

Avandia kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger du skal være opmærksom på

Allergiske reaktioner: Disse forekommer meget sjældent hos personer, som tager Avandia.

Symptomerne omfatter:

- hævet og kløende udslæt (*nældefeber*)
- hævelse, nogen gange af ansigt eller mund (*angioødem*), hvilket kan medføre vejrtrækningsproblemer
- kollaps.

→ **Kontakt straks en læge**, hvis du får nogen af disse symptomer. **Stop med at tage Avandia.**

Væskeophobning og hjerteinsufficiens: Avandia kan være årsag til, at der ophobes væske i din krop, hvilket medfører hævelse og vægtøgning. Ekstra kropsvæske kan forværre eksisterende hjertelidelser eller medføre hjerteinsufficiens. Risikoen er større, hvis du også tager andre lægemidler til behandling af din diabetes (såsom insulin), hvis du har nyreproblemer eller hvis du er over 65 år. **Tjek din vægt jævnligt. Hvis den pludselig stiger, skal du fortælle det til din læge.** Symptomerne på hjerteinsufficiens omfatter:

- åndenød og opvågnen i løbet af natten pga. åndenød
- hurtig træthed eller let fysisk aktivitet såsom gang
- hurtig vægtøgning
- hævede ankler eller fødder.

→ **Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt**, hvis du får nogen af disse symptomer – både hvis symptomerne forekommer for første gang eller hvis de bliver værre.

Lavt blodsukker (hypoglykæmi): Hvis du tager Avandia i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, er der risiko for, at dit blodsukker falder ned under det normale niveau. De første symptomer på lavt blodsukker er:

- rysten, sved, besvimelse
- nervøsitet, hjertebanken
- sult.

Symptomerne kan blive alvorlige og medføre forvirring og bevidstløshed.

→ **Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt**, hvis du får nogen af disse symptomer. Måske skal dosis af dine lægemidler nedsættes.

Leverproblemer: Inden og i løbet af behandlingen med Avandia, vil din læge tage blodprøver for at tjekke din leverfunktion. Følgende symptomer kan være tegn på leverproblemer:

- kvalme og opkastning
- mavesmerter
- appetitløshed
- mørk urin.

→ **Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt**, hvis du får disse symptomer.

Øjenlidelser: Diabetespatienter kan opleve problemer i form af hævelse af retina i det bagerste af øjet, hvilket kan medføre synsforstyrrelser (*maculaødem*). Nye tilfælde eller forværring af maculaødem er i enkelte tilfælde set hos patienter i behandling med Avandia og tilsvarende lægemidler.

→ **Tal med lægen**, hvis du har bekymringer vedrørende dit syn.

Knoglebrud: Knoglebrud kan forekomme hos patienter med diabetes. Risikoen kan være større hos patienter, der har taget Avandia i mere end et år, især hos kvinder. Det mest almindelige er brud i fødderne, hænderne og armene.

Almindelige bivirkninger

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 10** patienter:

- bryst smerter (*angina*)
- knoglebrud
- fald i antallet af røde blodlegemer (*anæmi*)
- lille stigning af kolesterol i blodet, øget fedtindhold i blodet
- øget vægt, øget appetit
- forstoppelse
- hævelse (*ødem*) på grund af væskeophobning.

Sjældne bivirkninger

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 1.000** patienter:

- væske i lungerne (*lungeødem*), som kan forårsage stakåndethed
- hjerteinsufficiens
- hævelse af retina i det bagerste af øjet (*maculaødem*)
- nedsat leverfunktion (*forhøjede leverenzzymer*).

Meget sjældne bivirkninger

Disse kan påvirke **op til 1 ud af 10.000** patienter:

- allergiske reaktioner
- hurtig og voldsom vægtøgning på grund af væskeophobning.

Hvis du får bivirkninger

→ **Tal med lægen eller apoteket**, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Avandia efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Avandia indeholder

Det aktive stof er rosiglitazon. Avandia findes i forskellige styrker. Hver tablet indeholder enten 2 mg, 4 mg eller 8 mg rosiglitazon.

De øvrige indholdsstoffer er natriumstivelsesglycollat (type A), hypromellose, hypromellose 6cP, mikrokrySTALLINSK cellulose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, titandioxid (E171), macrogol 3000, glyceroltriacetat og rød jernoxid (E172). 4 mg tabletten indeholder desuden rensset talkum og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Avandia 2 mg tabletter er lyserøde og præget "GSK" på den ene side og "2" på den anden.

Tabletterne findes i blisterpakninger indeholdende 56, 112, 168 og 180 filmovertrukne tabletter eller som 56 filmovertrukne tabletter i enkeltdosis blister (unit dose).

Avandia 4 mg tabletter er orange og præget "GSK" på den ene side og "4" på den anden. Tabletterne findes i blisterpakninger indeholdende 7, 28, 56, 84, 90 og 112 filmovertrukne tabletter eller som 56 filmovertrukne tabletter i enkeltdosis blister (unit dose).

Avandia 8 mg tabletter er rødbrune og præget "GSK" på den ene side og "8" på den anden.

Tabletterne findes i blisterpakninger indeholdende 7, 28, 84, 90 og 112 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller tabletstyrker er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Storbritannien.

Fremstiller: Glaxo Wellcome Production, ZI du Terra, 53100 Mayenne, Frankrig.

eller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Avandia, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Avandia på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg