

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg rosiglitazon (als rosiglitazonmaleaat) en 500 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 390 mg metformine vrije base).

Hulpstof

Elke tablet bevat lactose (ongeveer 6 mg)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele filmomhulde tabletten. Ze zijn gemerkt met “gsk” op een zijde en “1/500” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AVANDAMET is bestemd voor behandeling van patiënten met Type 2 diabetes mellitus, vooral patiënten met overgewicht:

- bij wie, ondanks een behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine, de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht
- in orale tripeltherapie met een sulfonylureumderivaat bij patiënten met onvoldoende controle van de bloedglucosespiegel ondanks orale combinatiebehandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine en een sulfonylureumderivaat (zie rubriek 4.4)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gebruikelijke startdosering AVANDAMET is 4 mg/dag rosiglitazon plus 2.000 mg/dag metforminehydrochloride (totale dagelijkse dosering).

Rosiglitazon kan na 8 weken worden verhoogd tot 8 mg/dag als een betere regulering van de bloedglucosespiegel vereist is. De maximale aanbevolen dagelijkse dosering AVANDAMET is 8 mg rosiglitazon plus 2.000 mg metforminehydrochloride (totale dagelijkse dosering).

De totale dagelijkse dosering AVANDAMET moet worden verdeeld over twee doses.

Titratie van de dosering rosiglitazon (toegevoegd aan de optimale dosering metformine) kan overwogen worden voordat de patiënt naar AVANDAMET overschakelt.

Indien klinisch relevant, kan een directe overschakeling van metformine monotherapie naar AVANDAMET worden overwogen.

Door AVANDAMET met of net na de maaltijd in te nemen kunnen gastro-intestinale klachten die samenhangen met metformine worden verminderd.

Orale tripeltherapie (rosiglitazon, metformine en een sulfonylureumderivaat) (zie rubriek 4.4)

- Patiënten op metformine en een sulfonylureumderivaat: wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET gestart worden op 4 mg/dag rosiglitazon, waarbij de metforminedosering de dosering die al ingenomen wordt, vervangt. Verhoging van de rosiglitazoncomponent tot 8 mg/dag moet met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd, nadat een daarvoor bestemde klinische evaluatie heeft plaatsgevonden om het risico te bepalen dat de patiënt heeft op het ontwikkelen van bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie (zie rubrieken 4.4 en 4.8)
- nadat een daarvoor bestemde klinische evaluatie heeft plaatsgevonden bij patiënten ingesteld op orale tripeltherapie: wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET de doseringen rosiglitazon en metformine die al ingenomen worden, vervangen

Wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET worden gebruikt om gelijktijdig rosiglitazon en metformine in een bestaande combinatie of tripeltherapie te vervangen, teneinde de behandeling te versimpelen.

Ouderen

Omdat metformine uitgescheiden wordt via de nier en oudere patiënten een neiging naar een verminderde nierfunctie hebben, dient de nierfunctie van oudere patiënten die AVANDAMET gebruiken regelmatig gevolgd te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

AVANDAMET dient niet te worden gebruikt bij patiënten met nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinineniveaus $> 135 \mu\text{mol/l}$ bij mannen en $> 110 \mu\text{mol/l}$ bij vrouwen en/of een creatinineklaring $< 70 \text{ ml/min}$ (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid beschikbaar over het gebruik van rosiglitazon bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar en daarom wordt het gebruik van AVANDAMET bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Gebruik van AVANDAMET is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor rosiglitazon, voor metforminehydrochloride of een van de hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (New York Heart Association (NYHA) stadium I tot IV)
- een Acuut Coronair Syndroom (onstabiele angina, NSTEMI en STEMI) (zie rubriek 4.4)
- acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of pulmonale disfunctie
 - recent hartinfarct
 - shock
- leverinsufficiëntie
- acute alcoholvergiftiging, alcoholisme (zie rubriek 4.4)
- diabetische ketoacidose of precoma diabeticum
- nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinineniveaus $> 135 \mu\text{mol/l}$ bij mannen en $> 110 \mu\text{mol/l}$ bij vrouwen en/of een creatinineklaring $< 70 \text{ ml/min}$ (zie rubriek 4.4)
- acute ziektes die de nierfunctie zouden kunnen veranderen, zoals:
 - uitdroging
 - ernstige infectie
 - shock
 - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactatacidose

Lactatacidose is een zeer zeldzame maar ernstige metabole complicatie die kan optreden door accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens andere risicofactoren te beoordelen, zoals slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnostiek:

Lactatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie gevolgd door een coma. De laboratoriumdiagnostiek laat een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel boven 5 mmol/l en een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaatratio zien. Bij verdenking op metabole acidose moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Nierfunctie

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, moet de serumcreatininewaarde regelmatig worden bepaald:

- minstens eenmaal per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee tot vier maal per jaar bij patiënten bij wie de creatininewaarde tegen de bovengrens zit en bij ouderen

Een afgenomen nierfunctie bij ouderen is frequent en asymptomatisch. Speciale zorg moet worden geboden in situaties waar nierfunctiestoornissen optreden, bijvoorbeeld bij de start van een antihypertensieve of diuretische therapie of wanneer behandeling met een NSAID gestart wordt.

Vochtretentie en hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, waardoor tekenen of symptomen van congestief hartfalen kunnen verergeren of worden uitgelokt. Rosiglitazon kan dosisafhankelijke vochtretentie veroorzaken. De mogelijke bijdrage van vochtretentie aan de gewichtstoename dient individueel te worden vastgesteld omdat zeer zelden een snelle en excessieve gewichtstoename als teken van vochtretentie is gerapporteerd. Alle patiënten, in het bijzonder diegenen die gelijktijdig insuline maar ook sulfonyleureumderivaattherapie krijgen, diegenen die een risico op hartfalen hebben en diegenen met een verminderde cardiale reserve, dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie, waaronder gewichtstoename en hartfalen. AVANDAMET dient te worden gestopt als een verslechtering van de hartfunctie optreedt.

Het gebruik van AVANDAMET in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline kan in verband worden gebracht met een toegenomen risico op vochtretentie en hartfalen (zie rubriek 4.8). Bij de beslissing om met AVANDAMET te starten in combinatie met een sulfonyleureumderivaat dienen alternatieve therapieën overwogen te worden. Een meer frequente controle van de patiënt wordt aanbevolen indien AVANDAMET wordt gebruikt in een combinatie, in het bijzonder met insuline maar ook met een sulfonyleureumderivaat.

Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen; oedeem en hartfalen werden ook vaker waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een milde of matige vorm van nierfalen. Er moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten ouder dan 75 jaar, vanwege de beperkte ervaring in deze patiëntengroep. Omdat NSAID's, insuline en rosiglitazon alle in verband worden gebracht met vochtretentie, kan bij gelijktijdig gebruik de kans op oedeem toenemen.

Combinatie met insuline

Een toegenomen incidentie van hartfalen is waargenomen in klinische studies bij gebruik van rosiglitazon in combinatie met insuline. Insuline en rosiglitazon worden beiden geassocieerd met vochtretentie, gelijktijdige toediening kan het risico van oedeem verhogen en zou het risico op

ischemisch hartfalen kunnen verhogen. Insuline mag alleen worden toegevoegd aan bestaande rosiglitazontherapie in uitzonderlijke gevallen en onder strikte supervisie.

Myocardischemie

Uit een retrospectieve analyse van gegevens uit 42 samengevoegde klinische kortetermijnonderzoeken is gebleken dat behandeling met rosiglitazon mogelijk geassocieerd is met een verhoogd risico op ischemische hartaandoeningen. Echter, het totaal van de beschikbare gegevens over het risico op ischemische hartaandoeningen is niet conclusief (zie rubriek 4.8).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar uit klinische studies bij patiënten met ischemische hartziekten en/of perifere arteriële aandoeningen. Als voorzorgsmaatregel wordt het gebruik van rosiglitazon daarom niet aanbevolen bij deze patiënten. Dit geldt vooral voor patiënten met symptomen van myocardischemie.

Acuut Coronair Syndroom (ACS)

Patiënten die een ACS ondervinden zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies met rosiglitazon. Gezien de mogelijkheid dat deze patiënten hartfalen kunnen ontwikkelen, moet daarom niet met rosiglitazon gestart worden bij patiënten met een acute coronaire aandoening. Tevens moet de behandeling met rosiglitazon worden afgebroken gedurende de acute fase (zie rubriek 4.3).

Monitoren van de leverfunctie

In zeldzame gevallen is hepatocellulaire disfunctie gedurende post-marketing ervaring gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Er is beperkte ervaring opgedaan met rosiglitazon bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden ($ALT > 2,5$ maal de bovengrens van normaal). Bij alle patiënten moeten daarom de leverenzymen worden gecontroleerd voordat de behandeling met AVANDAMET wordt begonnen en daarna van tijd tot tijd op basis van klinisch oordeel. Een behandeling met AVANDAMET dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde basis leverenzymwaarden (ALT-verhoging van meer dan 2,5 maal de bovengrens van normaal) of bij elke andere aanwijzing van een leveraandoening. Indien tijdens een behandeling met AVANDAMET de ALT-waarden tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal zijn gestegen, moeten de leverenzymenspiegels zo spoedig mogelijk opnieuw worden bepaald. Indien de ALT-waarden meer dan driemaal de bovengrens van normaal blijven, dient de behandeling te worden gestaakt. Indien de patiënt symptomen gaat vertonen die op een leverfunctiestoornis duiden, waaronder onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia en/of donkere urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. In afwachting van de uitslag van de laboratoriumbepalingen, dient de beslissing om de behandeling met AVANDAMET bij de patiënt al dan niet voort te zetten, plaats te vinden op geleide van een klinische beoordeling. Indien geelzucht wordt geconstateerd, dient de behandeling te worden stopgezet.

Oogaandoening

Postmarketing rapporten van startend of verslechterend maculair oedeem met verminderde visuele scherpte zijn gerapporteerd met thiazolidinediones waaronder rosiglitazon. Veel van deze patiënten meldden ook gelijktijdig optreden van perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er een directe associatie tussen rosiglitazon en maculair oedeem bestaat, maar voorschrijvers moeten alert zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem als patiënten verstoringen in visuele scherpte melden en een verwijzing naar een oogarts moet worden overwogen.

Gewichtstoename

In klinische studies met rosiglitazon is dosisafhankelijke gewichtstoename geconstateerd; deze gewichtstoename was groter wanneer rosiglitazon in combinatie met insuline werd gebruikt. Het gewicht dient daarom goed te worden gecontroleerd omdat gewichtstoename veroorzaakt kan worden door vochtretentie. Deze vochtretentie kan weer geassocieerd zijn met hartfalen.

Anemie

Een behandeling met rosiglitazon wordt in verband gebracht met een dosisafhankelijke afname van de hemoglobinewaarden. Bij patiënten die voor het begin van de behandeling lage hemoglobinewaarden hebben, bestaat een verhoogde kans op anemie tijdens de behandeling met rosiglitazon.

Hypoglykemie

Patiënten die behandeld worden met AVANDAMET in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline, lopen mogelijk risico op dosisafhankelijke hypoglykemie. Een intensievere controle van de patiënt en een verlaging van de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Chirurgische ingrepen

Omdat AVANDAMET metforminehydrochloride bevat, dient de behandeling 48 uur voor electieve chirurgie onder algehele anesthesie te worden onderbroken en dient deze niet eerder dan 48 uur daarna te worden hervat.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen. Vanwege het actieve bestanddeel metformine dient AVANDAMET daarom voor of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie is onderzocht en normaal is bevonden (zie rubriek 4.5).

Botafwijkingen

In langetermijnonderzoeken werd een toegenomen incidentie van botfracturen waargenomen bij met name vrouwelijke patiënten die rosiglitazon gebruikten (zie rubriek 4.8). De meeste breuken kwamen voor in de armen en onderbenen. Deze toegenomen incidentie werd bij vrouwen waargenomen na het eerste jaar behandeling en hield tijdens langdurige behandeling aan. Het risico op fracturen dient te worden afgewogen bij de behandeling van patiënten met rosiglitazon, in het bijzonder bij vrouwelijke patiënten.

Andere voorzorgen

Gedurende klinisch onderzoek hebben premenopauzale vrouwen rosiglitazon ontvangen. Hoewel in pre-klinische studies (zie rubriek 5.3) invloed op de hormonale balans is gezien, zijn er geen significante bijwerkingen waargenomen met betrekking tot menstruatiestoornissen. Als gevolg van het verbeteren van de insulinegevoeligheid kan hervatting van de ovulatie optreden bij patiënten die anovulatoir zijn door insulineresistentie. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het zwangerschapsrisico (zie rubriek 4.6).

AVANDAMET moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik van CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) of -induceerders (bijvoorbeeld rifampicine), vanwege het effect op de farmacokinetiek van rosiglitazon (zie rubriek 4.5). Bovendien moet AVANDAMET met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik met katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden (bijvoorbeeld cimetidine), vanwege het effect op de farmacokinetiek van metformine (zie rubriek 4.5). De bloedglucosespiegel moet nauwgezet gevolgd worden. Een aanpassing van de dosering van AVANDAMET, binnen het aanbevolen schema, of veranderingen in de behandeling van diabetes moeten in overweging worden genomen.

Alle patiënten moeten doorgaan met hun dieet met regelmatige verdeling van de koolhydraatopname over de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energie-arme dieet voort te zetten. De gebruikelijke laboratoriumtesten voor het controleren op diabetes dienen regelmatig te worden uitgevoerd.

AVANDAMET tabletten bevatten lactose en dienen daarom niet te worden toegediend aan patiënten met één van de volgende, zeldzame, erfelijke aandoeningen: galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies voor AVANDAMET uitgevoerd, maar het gelijktijdig gebruik van de actieve bestanddelen bij patiënten in klinische studies en wijdverbreid klinisch gebruik heeft niet geleid tot enige onverwachte interactie. De volgende passages geven de voor de afzonderlijke actieve bestanddelen (rosiglitazon en metformine) beschikbare informatie weer.

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholvergiftiging (met name in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de metforminecomponent van AVANDAMET (zie rubriek 4.4). Consumptie van alcohol en alcoholbevattende geneesmiddelen moeten vermeden worden.

Katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen een interactie met metformine geven door competitie voor gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. Een onderzoek, uitgevoerd bij zeven normale gezonde vrijwilligers, liet zien dat 400 mg cimetidine, tweemaal daags toegediend, de systemische blootstelling van metformine verhoogde (AUC) met 50% en de C_{max} met 81%. Daarom moeten het nauwgezet volgen van de bloedglucosespiegel, een dosisaanpassing van AVANDAMET binnen het aanbevolen schema en veranderingen in de behandeling van diabetes overwogen worden, wanneer katione geneesmiddelen, die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden, gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

In vitro studies tonen aan dat rosiglitazon hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en slechts in geringe mate via CYP2C9.

Gelijktijdig toedienen van rosiglitazon met gemfibrozil (een CYP2C8-remmer) resulteerde in een tweevoudige verhoging van de plasmaconcentratie van rosiglitazon. Omdat er een mogelijke toename is van het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen, kan een verlaging van de dosering van rosiglitazon nodig zijn. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig toedienen van rosiglitazon met rifampicine (een CYP2C8-induceerder) resulteerde in een afname van 66% van de plasmaconcentratie van rosiglitazon. Het kan niet worden uitgesloten dat andere induceerders (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) ook een effect hebben op de blootstelling aan rosiglitazon. Het kan nodig zijn de dosering van rosiglitazon te verhogen. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante interacties met CYP2C9-substraten of -remmers worden niet verwacht.

Gelijktijdig gebruik van rosiglitazon met de orale anti-diabetica, glibenclamide en acarbose had geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interacties tot gevolg.

Klinisch relevante interacties met digoxine, het CYP2C9-substraat warfarine, de CYP3A4-substraten nifedipine, ethinyloestradiol en norethisteron werden niet waargenomen na gelijktijdige toediening van rosiglitazon.

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot nierfalen, resulterend in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Metformine dient voor of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie is onderzocht en normaal is bevonden.

Combinatie die speciale voorzorgsmaatregelen vereist

Glucocorticosteroiden (toegediend via systemische en lokale weg), bèta-2-agonisten en diuretica hebben intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosespiegel moet vaker gemeten worden, speciaal bij aanvang van de behandeling. Indien nodig dient de dosering van het antihyperglykemische geneesmiddel aangepast te worden gedurende de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

ACE-inhibitoren kunnen de bloedglucosespiegels doen dalen. Indien nodig moet de dosis van antihyperglykemische geneesmiddelen worden aangepast gedurende de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Voor AVANDAMET zijn geen preklinische of klinische gegevens van zwangerschap of borstvoeding onder blootstelling beschikbaar.

Er is gemeld dat rosiglitazon de menselijke placenta passeert en dat het in foetaal weefsel detecteerbaar is. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van rosiglitazon bij zwangere vrouwen. Uit experimentele studies bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Derhalve dient AVANDAMET niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Als een patiënt zwanger wenst te raken, of zwanger blijkt te zijn, moet de behandeling met AVANDAMET worden stopgezet tenzij het beoogde voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus overstijgt.

Zowel rosiglitazon als metformine zijn aangetoond in de melk van proefdieren. Het is niet bekend of borstvoeding zal leiden tot een blootstelling van de zuigeling aan het geneesmiddel. Rosiglitazon dient daarom niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

AVANDAMET heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder aangegeven voor elk van de bestanddelen van AVANDAMET. Een bijwerking wordt alleen aangegeven voor de vaste dosiscombinatie als deze niet gezien is in een van de bestanddelen van AVANDAMET of als deze is opgetreden in een hogere frequentie dan voor een bestanddeel wordt aangegeven.

De bijwerkingen bij elk behandelingschema worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosering rosiglitazon. De frequentie categorieën betreffen geen andere factoren zoals een variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en patiëntkenmerken op uitgangsniveau. Bijwerkingenfrequentie categorieën toegewezen op basis van ervaring in klinisch onderzoek geven niet altijd de frequentie van de bijwerkingen weer die optreden tijdens de normale klinische praktijk. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100 < 1/10$), soms ($\geq 1.000 < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$, inclusief geïsoleerde meldingen).

AVANDAMET

Gegevens uit dubbelblind onderzoek bevestigen, dat het veiligheidsprofiel van gelijktijdig gebruikt rosiglitazon en metformine vergelijkbaar is met dat van het gecombineerde bijwerkingenprofiel van de twee geneesmiddelen. De gegevens van AVANDAMET zijn eveneens consistent met dit gecombineerde bijwerkingenprofiel.

Gegevens uit klinisch onderzoek (toevoeging van insuline aan ingestelde AVANDAMET therapie)

In een enkelvoudig onderzoek (n=322) waarin insuline werd toegevoegd bij patiënten die waren ingesteld op AVANDAMET, werden geen nieuwe bijwerkingen waargenomen naast de bijwerkingen die al waren vastgesteld voor AVANDAMET of voor rosiglitazon combinatietherapieën.

Echter, het risico op zowel vochtgerelateerde bijwerkingen als hypoglykemie is toegenomen als AVANDAMET wordt gebruikt in combinatie met insuline.

Rosiglitazon

Gegevens uit klinische onderzoeken

De bijwerkingen voor elk behandelingschema worden hieronder aangegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosering rosiglitazon. De frequentie categorieën betreffen geen andere factoren zoals een variërende studieduur, reeds bestaande aandoeningen en patiëntkenmerken op uitgangsniveau.

In tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gevonden in klinisch onderzoeken van meer dan 5.000 met rosiglitazon behandelde patiënten. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd in de tabel naar afnemende frequentie voor het rosiglitazon monotherapie behandelingschema. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. De frequentie van de bijwerkingen bepaald op basis van gegevens uit klinisch onderzoek met rosiglitazon

Bijwerking	Frequentie van de bijwerking naar behandelingschema		
	Rosiglitazon monotherapie	Rosiglitazon met metformine	Rosiglitazon met metformine en sulfonylurea
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
anemie	Vaak	Vaak	Vaak
granulocytopenie			Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
hypercholesterolemie ¹	Vaak	Vaak	Vaak
hypertriglyceridemie	Vaak		
hyperlipemie	Vaak	Vaak	Vaak
gewichtstoename	Vaak	Vaak	Vaak
verhoogde eetlust	Vaak		
hypoglykemie		Vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
duizeligheid*		Vaak	
hoofdpijn*			Vaak
Hartaandoeningen			
hartfalen ²		Vaak	Vaak
hartischemie ^{3*}	Vaak	Vaak	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen			
constipatie	Vaak	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen			
botfracturen ⁴	Vaak	Vaak	
myalgie*			Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
oedeem	Vaak	Vaak	Zeer vaak

*De frequentie categorie voor de achtergrondincidentie van deze voorvallen, zoals vastgesteld op basis van placebogroepgegevens uit klinisch onderzoek, is 'vaak'.

¹ Hypercholesterolemie werd gemeld bij tot 5,3% van de patiënten behandeld met rosiglitazon (monotherapie, combinatie- of orale tripeltherapie). De verhoogde spiegels van totaal cholesterol gingen gepaard met een stijging van zowel de LDLc als de HDLc, maar de verhouding totaal

cholesterol: HDLc was onveranderd of verbeterd in langetermijnonderzoek. Over het geheel genomen waren deze stijgingen licht tot matig en meestal was het niet nodig de behandeling te stoppen.

² Een toegenomen incidentie van hartfalen werd waargenomen toen rosiglitazon werd toegevoegd aan een behandeling met een sulfonylureumderivaat (ofwel in combinatietherapie ofwel in tripeltherapie). Het voorkomen van hartfalen leek hoger met 8 mg rosiglitazon dan met 4 mg rosiglitazon (totale dagelijkse dosis). De incidentie van hartfalen bij orale tripeltherapie was 1,4% in de dubbelblinde hoofdstudie, ten opzichte van 0,4% voor een combinatietherapie van metformine plus een sulfonylureumderivaat.

Hartfalen in een combinatie met insuline (rosiglitazon toegevoegd aan een ingestelde insulinetherapie) kwam in 2,4% van de gevallen voor, vergeleken met 1,1% bij een therapie met alleen insuline. In een placebogecontroleerde, één jaar durend onderzoek bij patiënten met congestief hartfalen, NYHA- klasse I-II, trad verergering of mogelijke verergering op van het hartfalen bij 6,4% van de patiënten die met rosiglitazon behandeld waren, in vergelijking met 3,5% in de placebogroep.

³ In een retrospectieve analyse van de gepoolde gegevens uit 42 kortdurende klinische studies was de totale incidentie van voorvallen die kenmerkend in verband werden gebracht met hartischemie hoger voor behandelingschema's met rosiglitazon, namelijk 2,00%, vergeleken met een incidentie van 1,53% voor de gecombineerde actieve en placebo behandelingschema's [hazardratio (HR) 1,30 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,004 - 1,69)]. Dit risico was vergroot wanneer rosiglitazon werd gegeven aan patiënten die waren ingesteld op insuline en aan patiënten waarvan bekend was dat ze aan een ischemische hartaandoening leden en die daarvoor werden behandeld met nitraten.

In een aanvulling op deze retrospectieve analyse met daarin nog 10 extra onderzoeken die voldeden aan de inclusiecriteria, maar die niet beschikbaar waren ten tijde van de originele analyse, was de totale incidentie van gebeurtenissen die kenmerkend samenhangen met hartischemie niet statistisch verschillend bij behandelingschema's met rosiglitazon (2,21%) ten opzichte van gecombineerde actieve en placebo behandelingschema's (2,08% [HR 1,098; 95% BI 0,809-1,354]). In een prospectief cardiovasculaire uitkomstenonderzoek (gemiddelde opvolging 5,5 jaar), waren de primaire eindpunten van cardiovasculair overlijden of hospitalisatie vergelijkbaar tussen rosiglitazon en actieve behandelingschema's [HR 0,99; 95% BI 0,85-1,16].

In twee andere langetermijn-, prospectieve, gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoeken (9.620 patiënten, studieduur > 3 jaar voor elke studie), waarbij rosiglitazon werd vergeleken met enkele andere geregistreerde orale geneesmiddelen tegen diabetes mellitus of met placebo, kon het mogelijke risico op hartischemie noch bevestigd noch uitgesloten worden. In totaliteit kunnen uit de beschikbare gegevens geen conclusies getrokken worden over het risico op hartischemie.

⁴ Langetermijnonderzoeken laten een toegenomen incidentie van botfracturen zien bij met name vrouwelijke patiënten die rosiglitazon gebruikten. In een monotherapie-onderzoek was de incidentie van botfracturen bij vrouwen 9,3%, (2,7 patiënten per 100 patiëntenjaren). Bij metformine was deze incidentie 5,1% (1,5 patiënten per 100 patiëntenjaren) en bij glibenclamide 3,5% (1,3 patiënten per 100 patiëntenjaren).

In een andere lange-termijnonderzoek was een toegenomen incidentie van botfracturen bij mensen in de gecombineerde rosiglitazon groep vergeleken met de actieve controle groep [8,3% vs 5,3%, Risico ratio 1,57 (95% BI 1,26 - 1,97)]. Het risico op fracturen lijkt hoger te zijn in vrouwen ten opzichte van controle [11,5% vs 6,3%, Risico ratio 1,82 (95% BI 1,37 - 2,41)], dan in de mannen relatief ten opzichte van de controle [5,3% vs 4,3%, Risico ratio 1,23 (95% BI 0,85 - 1,77)]. Additionele gegevens zijn nodig om vast te stellen of er een verhoogt risico van fracturen bij mannen bestaat na een lange periode van follow-up.

De meeste fracturen werden gemeld in de armen en onderbenen (zie rubriek 4.4).

In dubbelblind klinisch onderzoek met rosiglitazon was de incidentie van ALT-verhogingen tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal vergelijkbaar met placebo (0,2%) en geringer dan die van de actieve vergelijkingsmedicatie (0,5% metformine/sulfonylureumderivaten). De incidentie van alle aan de lever en galwegen gerelateerde bijwerkingen was <1,5% in alle behandelingsgroepen en vergelijkbaar met placebo.

Post-marketing gegevens

Naast de bijwerkingen vastgesteld in klinisch onderzoek zijn in tabel 2 de bijwerkingen vermeld, die zijn vastgesteld bij gebruik van rosiglitazon na de registratie.

Tabel 2. De frequentie van bijwerkingen bepaald uit post-marketing gegevens met rosiglitazon

Bijwerking	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
snelle en excessieve gewichtstoename	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen (zie Huid- en onderhuidaandoeningen)	
anafylactische reactie	Zeer zelden
Oogaandoening	
maculair oedeem	Zelden
Hartaandoeningen	
congestief hartfalen/longoedeem	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
leverdisfunctie, primair gekenmerkt door verhoogde leverenzymen ⁵	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen (zie immuunsysteemaandoeningen)	
angio-oedeem	Zeer zelden
huidreacties (bijv. urticaria, pruritis, uitslag)	Zeer zelden

⁵Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld, in zeer zeldzame gevallen met een fatale afloop.

Metformine

Gegevens uit klinisch onderzoek en post-marketing gegevens

In tabel 3 worden de bijwerkingen weergegeven naar systeem/orgaanklasse en naar frequentiecategorie. Frequentiecategorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de Productkenmerken van metformine in de EU.

Tabel 3. De frequentie van bijwerkingen bepaald uit post-marketing gegevens met metformine

Bijwerking	Frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
maagdarmsstelselsymptomen ⁶	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
lactatacidose	Zeer zelden
vitamine B12-deficiëntie ⁷	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
metaalachtige smaak	Vaak
Lever- en galaandoeningen	
leverfunctiestoornissen	Zeer zelden
hepatitis	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
urticaria	Zeer zelden
erytheem	Zeer zelden
pruritis	Zeer zelden

⁶Gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust komen zeer vaak voor. Deze klachten komen meestal in het begin van de behandeling voor en ze verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf.

⁷ Langetermijnbehandeling met metformine is in verband gebracht met een afname van de vitamine B12-absorptie; deze afname kan zeer zelden leiden tot klinisch significante vitamine B12-deficiëntie (bijv. megaloblastische anemie).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering van AAVANDAMETVANDAMET beschikbaar.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar omtrent een overdosis van rosiglitazon bij de mens. In klinische studies met vrijwilligers werd rosiglitazon toegediend in een enkelvoudige orale dosis tot 20 mg en deze werd goed verdragen.

Een grote overdosis metformine (of bestaande risicofactoren voor lactatacidose) kan leiden tot lactatacidose; dit is een medisch noodgeval en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

In het geval van een overdosis wordt aanbevolen een passende ondersteunende behandeling te beginnen op geleide van de klinische toestand van de patiënt. De meest effectieve manier om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse; rosiglitazon bindt zich echter in hoge mate aan plasma-eiwitten en wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC code: A10BD03

AVANDAMET combineert twee antihyperglykemische middelen met complementaire werkingsmechanismen teneinde de glykemische controle van patiënten met type 2-diabetes te verbeteren: rosiglitazonmaleaat, een lid van de klasse der thiazolidinedionen, en metforminehydrochloride, een lid van de biguanideklasse. Thiazolidinedionen werken voornamelijk door het verminderen van de insulineresistentie en biguaniden door het verlagen van de endogene glucoseproductie door de lever.

Rosiglitazon

Rosiglitazon is een selectieve agonist van de PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) celkernreceptor en behoort tot de thiazolidinedionklasse van bloedglucoseverlagende middelen. Het verlaagt de bloedglucosewaarden door de resistentie voor insuline in het vetweefsel, de skeletspieren en de lever te verminderen.

De bloedglucoseverlagende werking van rosiglitazon is aangetoond in een aantal type 2-diabetes-diermodellen. Daarnaast houdt rosiglitazon de functie van de β -cellen intact, hetgeen zich manifesteerde in een toegenomen massa van de eilandjes van Langerhans en het gehalte aan insuline. en voorkwam rosiglitazon het optreden van hyperglykemie in type 2-diabetes diermodellen. Bij ratten en muizen bleek dat rosiglitazon noch de insulinesecretie van de pancreas stimuleerde, noch hypoglykemie induceerde. De voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) met een hoge affiniteit voor het oplosbare humane PPAR γ , vertoonde een relatief hoge potentie in een glucosetolerantie bepaling bij muizen met overgewicht. De klinische relevantie van deze waarneming is niet volledig opgehelderd.

In klinisch onderzoek treden de bloedglucoseverlagende effecten van rosiglitazon geleidelijk op met een duidelijke, bijna maximale verlaging van de nuchtere plasma glucose (FPG) circa 8 weken na aanvang van de behandeling. De verbeterde glykemische controle is geassocieerd met dalingen van zowel het nuchtere als het postprandiale glucose.

Rosiglitazon werd geassocieerd met een gewichtstoename. In studies naar het mechanisme bleek de gewichtstoename voornamelijk veroorzaakt te worden door een toename in het onderhuidse vet, waarbij het viscerale en het intrahepatische vet afnam.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme, verminderde rosiglitazon in combinatie met metformine de insulineresistentie en verbeterde het de functie van de β -cellen in de pancreas. Een verbeterde glykemische controle ging eveneens gepaard met significante verlagingen van de vrije vetzuren. Als gevolg van verschillende doch complementaire werkingsmechanismen, leidt een combinatiebehandeling van rosiglitazon met metformine tot additieve effecten op de glykemische controle bij type 2-diabetespatiënten.

In studies met een maximale duur van 3 jaar bewerkstelligt rosiglitazon in een één- of tweemaal daagse dosering in combinatietherapie met metformine een blijvende verbetering van de glykemische controle (FPG en HbA1c). Een meer uitgesproken glucoseverlagend effect werd waargenomen bij patiënten met overgewicht. Een outcome studie met rosiglitazon is niet voltooid en derhalve zijn de langetermijnvoordelen die geassocieerd worden met een verbeterde instelling van de bloedglucosewaarden niet aangetoond.

Een gecontroleerd, vergelijkend klinische onderzoek (dagelijks tot 8 mg rosiglitazon of dagelijks tot 2.000 mg metformine) met een duur van 24 weken werd uitgevoerd bij 197 kinderen (10-17 jaar) met type 2-diabetes. Alleen in de metforminegroep trad een statistisch significante verbetering op van HbA1c, vergeleken met de uitgangswaarden. Er kon niet worden aangetoond dat rosiglitazon non-inferieur was ten opzichte van metformine. Na behandeling met rosiglitazon werden er bij kinderen geen nieuwe aspecten met betrekking tot de veiligheid gevonden vergeleken met volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus. Er zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens op de langetermijn beschikbaar bij kinderen.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) was een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie met een behandelingsduur van 4-6 jaar (mediane duur van 4 jaar) waarin rosiglitazon in doses van 4 tot 8 mg/dag werd vergeleken met metformine (500 tot 2.000 mg/dag) en glibenclamide (2,5 tot 15 mg/dag) bij 4.351 onbehandelde patiënten die recentelijk (≤ 3 jaar) waren gediagnosticeerd met type 2 diabetes. Behandeling met rosiglitazon verminderde significant het risico op falen van de monotherapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) met 63% vergeleken met glibenclamide (relatief risico 0,37, betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,45) en met 32% vergeleken met metformine (relatief risico 0,68, betrouwbaarheidsinterval 0,55-0,85) gedurende de duur van de studie (tot 72 maanden behandeling). Dit vertaalde zich in een cumulatieve faalincidentie van de therapie van 10,3% voor de met rosiglitazon, 14,8% voor de met metformine en 23,3% voor de met glibenclamide behandelde patiënten. Van de patiënten in de rosiglitazongroep stopte 43% voortijdig, in de glibenclamidegroep 47% en in de metforminegroep 42%. Het staken van de therapie was om andere redenen dan door falen van de monotherapie. De gevolgen van deze bevindingen op de progressie van de ziekte of op micro- of macrovasculaire parameters werden niet vastgesteld (zie rubriek 4.8). De in deze studie waargenomen bijwerkingen waren in overeenstemming met het al bekende veiligheidsprofiel van de middelen, inclusief de continue gewichtstoename met rosiglitazon. Bij vrouwen werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij rosiglitazon (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De RECORD-studie (Rosiglitazon Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) was een groot (4.447 patiënten) open-label, prospectief, gecontroleerd onderzoek (gemiddelde follow-up 5,5 jaar) bij patiënten met type-2-diabetes met onvoldoende controle met metformine of sulfonyleureumderivaten. Deze patiënten waren gerandomiseerd naar add-on-behandeling met rosiglitazon of metformine of sulfonyleureumderivaten. De gemiddelde duur van diabetes bij deze patiënten was ongeveer 7 jaar. Het beslissende primaire eindpunt was cardiovasculaire hospitalisatie (waaronder hospitalisatie voor hartfalen) of cardiovasculair overlijden. De gemiddelde doses aan het einde van gerandomiseerde behandeling staan hieronder:

Gerandomiseerde behandeling†	Gemiddelde (SD) dosis aan het einde van gerandomiseerde behandeling
Rosiglitazon (SU of metformine)	6,7 (1,9) mg
sulfonyleureumderivaten (achtergrond metformine)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformine (achtergrond sulfonyleureumderivaten)	1.995,5 (682,6) mg

*vergelijkbare relatief effectieve dosis (dat wil zeggen: ongeveer de helft van de maximale dosis) voor andere sulfonyleureumderivaten (glibenclamide and glicazide).

† patiënten die de toegewezen medicatie namen volgens de randomisatie in combinatie met de correcte achtergrondbehandeling en evalueerbare data.

Er is geen verschil gezien in het aantal toegewezen primaire eindpuntgebeurtenissen voor rosiglitazon (321/2220) versus actieve controlebehandeling (323/2227) (HR 0.99, BI 0,85-1,16). Hierdoor is het voorgedefinieerde non-inferioriteitscriterium van 1,20 (non-inferioriteit $p = 0,02$) gehaald. HR en BI voor de belangrijkste secundaire eindpunten waren: alle oorzaken overlijden (HR 0,86, BI 0,68-1,08), MACE (belangrijke bijwerkingen op cardiovasculair gebied, *Major Adverse Cardiac Events* - cardiovasculair overlijden, acuut myocardinfarct, beroerte) (HR 0,93, BI 0,74-1,15), cardiovasculair overlijden (HR 0,84, BI 0,59-1,18), acuut myocardinfarct (HR 1,14, BI 0,80-1,63) en beroerte (HR 0,72, BI 0,49-1,06). In een substudie na 18 maanden was add-on rosiglitazon duale therapie niet inferieur aan de combinatie van sulfonyleureumderivaten plus metformine om HbA1c te verlagen. In de finale 5-jaarsanalyse werd een gecorrigeerde gemiddelde verlaging t.o.v. baseline in HbA1c van 0,14% gezien bij patiënten met rosiglitazon toegevoegd aan metformine versus een toename van 0,17% bij patiënten bij wie sulfonyleureumderivaten waren toegevoegd aan metformine. Dit was tijdens de behandeling met gerandomiseerde duale combinatietherapie ($p < 0,0001$ voor het behandelverschil). Een aangepaste gemiddelde afname in HbA1c van 0,24% werd gezien bij patiënten die rosiglitazon toegevoegd kregen aan sulfonyleureumderivaten, versus een afname in HbA1c van 0,10% bij patiënten

die metformine toegevoegd kregen aan sulfonyleureumderivaten, ($p=0,0083$ voor het behandelverschil). Er was een significante toename in hartfalen (fataal en niet-fataal) (HR 2,10, BI 1,35-3,27) en botfracturen (Risico Ratio 1,57, BI 1,26-1,97) in rosiglitazonbevattende behandelingen in vergelijking met actieve controlebehandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.8). In totaal trokken 564 patiënten zich terug uit de cardiovasculaire follow-up, wat neerkomt op 12,3% van de rosiglitazonpatiënten en 13% van de controlepatiënten; dit komt overeen met een verlies van 7,2% patiëntjaren voor cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens de follow-up en 2,0% verloren patiëntjaren voor alle oorzaken overlijden tijdens de follow-up.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische werking en verlaagt zowel de basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt daarom geen hypoglykemie.

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door het matig verhogen van de insulinegevoeligheid en door verbetering van de perifere glucoseopname en het perifere glucosegebruik
- door vertraging van de absorptie van glucose in de darm

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor de therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDLc- en triglyceridenspiegels.

Het prospectieve, gerandomiseerde onderzoek UKPDS heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucosecontrole bij type 2-diabetes aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na het falen van alleen dieet, heeft aangetoond:

- een significante reductie van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,0023$), en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten en insuline in monotherapie (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,0034$)
- een significante reductie van het absolute risico op diabetes gerelateerde mortaliteit in de metforminegroep (7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$)
- een significante reductie van het absolute risico op totale mortaliteit in de metforminegroep (13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,011$) en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten en insuline in monotherapie (18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,021$)
- een significante reductie van het absolute risico op myocardiinfarct in de metforminegroep (11 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (18 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,01$)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

AVANDAMET

Absorptie

Er is geen statistisch significant verschil gezien tussen de absorptiekenmerken van rosiglitazon en metformine uit de AVANDAMET tablet en die van de afzonderlijke rosiglitazonmaleaat en metforminehydrochloride tabletten.

Voedsel had geen effect op de AUC van rosiglitazon of metformine wanneer AVANDAMET werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. In de gevoede fase was de $C_{\max}$ lager (22% bij rosiglitazon en 15% bij metformine) en de $t_{\max}$ vertraagd (met ongeveer 1,5 uur bij rosiglitazon en 0,5 uur bij metformine). Dit voedsel-effect wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd.

De farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van AVANDAMET worden hieronder weergegeven.

Rosiglitazon

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van rosiglitazon na een orale dosis van 4 mg en 8 mg bedraagt ongeveer 99%. De piekplasmaconcentraties van rosiglitazon worden ongeveer 1 uur na een orale dosis bereikt. De plasmaconcentraties zijn ongeveer proportioneel met de dosis in het therapeutisch doseringsinterval.

Toediening van rosiglitazon met voedsel had geen verandering in de totale blootstelling (AUC) tot gevolg, echter ten opzichte van de toediening in nuchtere toestand werd een geringe verlaging van $C_{\max}$ (ongeveer 20-28%) en een vertraging in $t_{\max}$ (ongeveer 1,75 uur) waargenomen. Deze kleine veranderingen zijn klinisch niet relevant en derhalve hoeft rosiglitazon niet op een speciaal tijdstip ten opzichte van de maaltijd te worden ingenomen. De absorptie van rosiglitazon wordt niet beïnvloed door een afname van de zuurgraad in de maag.

Distributie

Het distributievolume van rosiglitazon bedraagt circa 14 l bij gezonde vrijwilligers. De plasma-eiwitbinding is hoog (circa 99,8%) en is niet afhankelijk van de concentratie of leeftijd. De eiwitbinding van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) is zeer hoog (>99,99%).

Metabolisme

Rosiglitazon wordt in hoge mate gemetaboliseerd, waardoor de oorspronkelijke verbinding niet onveranderd wordt uitgescheiden. De belangrijkste metaboliseroutes zijn N-demethylering en hydroxylering, gevolgd door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur. De bijdrage van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) aan de totale antidiabetische activiteit van rosiglitazon bij de mens is niet volledig opgehelderd en het kan niet worden uitgesloten dat de metaboliet kan bijdragen aan de activiteit. Echter, dit leidt tot geen bezorgdheid omtrent de veiligheid bij de doel- of specifieke populaties omdat een gestoorde leverfunctie als contra-indicatie geldt en er aan de fase III klinische studies een aanzienlijk aantal oudere patiënten en patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis heeft deelgenomen.

In vitro onderzoeken tonen aan dat rosiglitazon hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en slechts in geringe mate door CYP2C9.

Omdat er met rosiglitazon geen significante *in vitro* remming van CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A of 4A is waargenomen, is de kans gering dat significante metabolisme-gerelateerde interacties van substanties die door deze P450-enzymen worden gemetaboliseerd, optreden. *In vitro* had rosiglitazon een matig remmend effect op CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) en een laag remmend effect op CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (zie rubriek 4.5). Een *in vivo* interactiestudie met warfarine toonde aan dat rosiglitazon geen interactie geeft met CYP2C9 substraten *in vivo*.

Eliminatie

Totale plasmaklaring van rosiglitazon is ongeveer 3 l/uur en de uiteindelijke halfwaardetijd van rosiglitazon bedraagt ongeveer 3-4 uur. Er zijn geen aanwijzingen voor een onverwachte accumulatie van rosiglitazon na een eenmaal daagse of tweemaal daagse dosering. Rosiglitazon wordt voornamelijk -ongeveer tweederde van de dosis- via de urine uitgescheiden terwijl ongeveer 25% van

de dosis via de feces wordt uitgescheiden. Geen onveranderd geneesmiddel wordt via de urine of de feces uitgescheiden. De uiteindelijke halfwaardetijd voor radioactiviteit was ongeveer 130 uur, hetgeen wijst op een zeer langzame eliminatie van metabolieten. Accumulatie van metabolieten in plasma wordt verwacht na herhaalde doseringen, in bijzonder dat van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) waarvoor een 8-voudige accumulatie wordt verwacht.

Bijzondere groepen

Geslacht: uit de geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse bleek dat er geen uitgesproken verschillen waren in de farmacokinetiek van rosiglitazon tussen mannen en vrouwen.

Ouderen: uit de geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd geen significante invloed had op de farmacokinetiek van rosiglitazon.

Kinderen en adolescenten: de farmacokinetische populatieanalyse van 96 patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar en met een gewicht van 35 tot 178 kg suggereerde vergelijkbare gemiddelde CL/F bij kinderen en volwassenen. De individuele CL/F in de uit kinderen bestaande populatie lagen in dezelfde orde van grootte als de individuele gegevens van volwassenen. CL/F leek onafhankelijk te zijn van de leeftijd, maar nam toe met het gewicht in de uit kinderen bestaande populatie.

Gestoorde leverfunctie: bij levercirrose-patiënten met een matige gestoorde leverfunctie (Child-Pugh B), was de ongebonden C_{max} en AUC 2-3 maal zo hoog, als bij normale patiënten. De variabiliteit tussen patiënten was groot, met tussen de patiënten een 7-voudig verschil in ongebonden AUC.

Nierinsufficiëntie: er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van rosiglitazon bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij patiënten met een in het eindstadium bevindende nieraandoening die chronische dialyse ondergaan.

Metformine

Absorptie

Na orale toediening van metformine wordt de t_{max} in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metformine tablet is ongeveer 50-60% bij gezonde vrijwilligers. Na orale toediening werd 20-30% als niet geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet lineair is. Bij de gebruikelijke dosering en het gebruikelijke doseerschema worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt en deze zijn over het algemeen lager dan 1 µg/ml. Bij gecontroleerd klinisch onderzoek kwam de maximale metformine piekplasmaconcentratie (C_{max}) niet boven de 4 µg/ml, zelfs niet bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekconcentratie in plasma met 40%, een vermindering van 25% van de AUC en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie in plasma geconstateerd. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is onbekend.

Distributie

De plasma eiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt opgenomen in erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten zijn zeer waarschijnlijk een secundair verdelingscompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume ligt tussen 63 en 276 liter.

Metabolisme

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is groter dan 400 ml/min, en dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de schijnbare uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager, evenredig met de creatinineklaring, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd en de metforminespiegels in het plasma worden verhoogd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen dierproeven uitgevoerd met de gecombineerde producten in AVANDAMET. De volgende gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die met rosiglitazon of metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Rosiglitazon

De bijwerkingen die in dierproeven werden waargenomen met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik waren de volgende: een toename van het plasmavolume vergezeld van een vermindering van de rode bloedcelparameters en een toename van het hartgewicht. Toenamen van het levergewicht, de plasma ALT-spiegel (alleen bij de hond) en het vetweefsel werden eveneens waargenomen. Soortgelijke effecten zijn bij andere thiazolidinedionen waargenomen.

In toxicologische voortplantingsstudies bij ratten ging de toediening van rosiglitazon gedurende de midden/late drachtperiode gepaard met foetale sterfte en een vertraagde foetale ontwikkeling. Daarnaast remde rosiglitazon de synthese van oestradiol en progesteron in de ovaria en verlaagde het de plasmaspiegels van deze hormonen, hetgeen resulteerde in effecten op de oestrus/menstruatiecycclus en de vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

In een diermodel voor ‘familial adenomatous polyposis (FAP)’, verhoogde een behandeling van rosiglitazon in een dosis die het 200-voudige was van de farmacologisch werkzame dosis, de tumormassa in de darm. De relevantie van deze waarneming is niet bekend. Echter, rosiglitazon bevorderde differentiatie en omkering van mutagene veranderingen in humane kankercellen van de dikke darm *in vitro*. Daarnaast was rosiglitazon niet genotoxisch in een reeks van *in vivo* en *in vitro* genotoxiciteitsstudies en was er geen aanwijzing voor dikke darm tumoren in levenslange studies met rosiglitazon bij 2 knaagdiersoorten.

Metformine

Uit nonklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doseringtoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

natrium zetmeelglycollaat
hypromellose (E464)
microkristallijne cellulose (E460)
lactosemonohydraat
povidon (E1201)
magnesiumstearaat

Filmcoating:

hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
macrogol
geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake blisterverpakkingen (PVC/PVdC/aluminium). Verpakkingen van 28, 56, 112, 336 (3x112) en 360 tabletten.

Niet alle verpakkingen worden op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2003
Datum van hernieuwing: 20 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg rosiglitazon (als rosiglitazonmaleaat) en 500 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 390 mg metformine vrije base).

Hulpstof

Elke tablet bevat lactose (ongeveer 11 mg)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtroze filmomhulde tabletten. Ze zijn gemerkt met “gsk” op een zijde en “2/500” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AVANDAMET is bestemd voor behandeling van patiënten met Type 2 diabetes mellitus, vooral patiënten met overgewicht:

- bij wie, ondanks een behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine, de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht
- in orale tripeltherapie met een sulfonylureumderivaat bij patiënten met onvoldoende controle van de bloedglucosespiegel ondanks tweevoudige orale behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine en een sulfonylureumderivaat (zie rubriek 4.4)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gebruikelijke startdosering AVANDAMET is 4 mg/dag rosiglitazon plus 2.000 mg/dag metforminehydrochloride (totale dagelijkse dosering).

Rosiglitazon kan na 8 weken worden verhoogd tot 8 mg/dag als een betere regulering van de bloedglucosespiegel vereist is. De maximale aanbevolen dagelijkse dosering AVANDAMET is 8 mg rosiglitazon plus 2.000 mg metforminehydrochloride (totale dagelijkse dosering).

De totale dagelijkse dosering AVANDAMET moet worden verdeeld over twee doses.

Titratie van de dosering rosiglitazon (toegevoegd aan de optimale dosering metformine) kan overwogen worden voordat de patiënt naar AVANDAMET overschakelt.

Indien klinisch relevant, kan een directe overschakeling van metformine monotherapie naar AVANDAMET worden overwogen.

Door AVANDAMET met of net na de maaltijd in te nemen kunnen gastro-intestinale klachten die samenhangen met metformine worden verminderd.

Orale tripeltherapie (rosiglitazon, metformine en een sulfonylureumderivaat) (zie rubriek 4.4)

- Patiënten op metformine en een sulfonylureumderivaat: wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET gestart worden op 4 mg/dag rosiglitazon, waarbij de metforminedosering de dosering die al ingenomen wordt, vervangt. Verhoging van de rosiglitazoncomponent tot 8 mg/dag moet met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd, nadat een daarvoor bestemde klinische evaluatie heeft plaatsgevonden om het risico te bepalen dat de patiënt heeft op het ontwikkelen van bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie (zie rubrieken 4.4 en 4.8)
- nadat een daarvoor bestemde klinische evaluatie heeft plaatsgevonden bij patiënten ingesteld op orale tripeltherapie: wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET de doseringen rosiglitazon en metformine die al ingenomen worden, vervangen

Wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET worden gebruikt om gelijktijdig rosiglitazon en metformine in een bestaande combinatie- of tripeltherapie te vervangen, teneinde de behandeling te versimpelen.

Ouderen

Omdat metformine uitgescheiden wordt via de nier en oudere patiënten een neiging naar een verminderde nierfunctie hebben, dient de nierfunctie van oudere patiënten die AVANDAMET gebruiken regelmatig gevolgd te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

AVANDAMET dient niet te worden gebruikt bij patiënten met nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinineniveaus $> 135 \mu\text{mol/l}$ bij mannen en $> 110 \mu\text{mol/l}$ bij vrouwen en/of een creatinineklaring $< 70 \text{ ml/min}$ (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid beschikbaar over het gebruik van rosiglitazon bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar en daarom wordt het gebruik van AVANDAMET bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Gebruik van AVANDAMET is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor rosiglitazon, metforminehydrochloride of een van de hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (New York Heart Association (NYHA) stadium I tot IV)
- een Acuut Coronair Syndroom (onstabiele angina, NSTEMI en STEMI) (zie rubriek 4.4)
- acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of pulmonale disfunctie
 - recent hartinfarct
 - shock
- leverinsufficiëntie
- acute alcoholvergiftiging, alcoholisme (zie rubriek 4.4)
- diabetische ketoacidose of precoma diabeticum
- nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinineniveaus $> 135 \mu\text{mol/l}$ bij mannen en $> 110 \mu\text{mol/l}$ bij vrouwen en/of een creatinineklaring $< 70 \text{ ml/min}$ (zie rubriek 4.4)
- acute ziektes die de nierfunctie zouden kunnen veranderen, zoals:
 - uitdroging
 - ernstige infectie
 - shock
 - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactatacidose

Lactatacidose is een zeer zeldzame maar ernstige metabole complicatie die kan optreden door accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens andere risicofactoren te beoordelen, zoals slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnostiek:

Lactatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie gevolgd door een coma. De laboratoriumdiagnostiek laat een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel boven 5 mmol/l en een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaatratio zien. Bij verdenking op metabole acidose moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Nierfunctie

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, moet de serumcreatininewaarde regelmatig worden bepaald:

- minstens eenmaal per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee tot vier maal per jaar bij patiënten bij wie de creatininewaarde tegen de bovengrens zit en bij ouderen

Een afgenomen nierfunctie bij ouderen is frequent en asymptomatisch. Speciale zorg moet worden geboden in situaties waar nierfunctiestoornissen optreden, bijvoorbeeld bij de start van een antihypertensieve of diuretische therapie of wanneer behandeling met een NSAID gestart wordt.

Vochtretentie en hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, waardoor tekenen of symptomen van congestief hartfalen kunnen verergeren of worden uitgelokt. Rosiglitazon kan dosisafhankelijke vochtretentie veroorzaken. De mogelijke bijdrage van vochtretentie aan de gewichtstoename dient individueel te worden vastgesteld omdat zeer zelden een snelle en excessieve gewichtstoename als teken van vochtretentie is gerapporteerd. Alle patiënten, in het bijzonder diegenen die gelijktijdig insuline maar ook sulfonyleureumderivaattherapie krijgen, diegenen die een risico op hartfalen hebben en diegenen met een verminderde cardiale reserve, dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie, waaronder gewichtstoename en hartfalen. AVANDAMET dient te worden gestopt als een verslechtering van de hartfunctie optreedt.

Het gebruik van AVANDAMET in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline kan in verband worden gebracht met een toegenomen risico op vochtretentie en hartfalen (zie rubriek 4.8). Bij de beslissing om met AVANDAMET te starten in combinatie met een sulfonyleureumderivaat dienen alternatieve therapieën overwogen te worden. Een meer frequente controle van de patiënt wordt aanbevolen indien AVANDAMET wordt gebruikt in een combinatie, in het bijzonder met insuline maar ook met een sulfonyleureumderivaat.

Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen; oedeem en hartfalen werden ook vaker waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een milde of matige vorm van nierfalen. Er moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten ouder dan 75 jaar, vanwege de beperkte ervaring in deze patiëntengroep. Omdat NSAID's, insuline en rosiglitazon alle in verband worden gebracht met vochtretentie, kan bij gelijktijdig gebruik de kans op oedeem toenemen.

Combinatie met insuline

Een toegenomen incidentie van hartfalen is waargenomen in klinische studies bij gebruik van rosiglitazon in combinatie met insuline. Insuline en rosiglitazon worden beiden geassocieerd met vochtretentie, gelijktijdige toediening kan het risico van oedeem verhogen en zou het risico op

ischemisch hartfalen kunnen verhogen. Insuline mag alleen worden toegevoegd aan bestaande rosiglitazontherapie in uitzonderlijke gevallen en onder strikte supervisie.

Myocardischemie

Uit een retrospectieve analyse van gegevens uit 42 samengevoegde klinische kortetermijnonderzoeken is gebleken dat behandeling met rosiglitazon mogelijk geassocieerd is met een verhoogd risico op ischemische hartaandoeningen. Echter, het totaal van de beschikbare gegevens over het risico op ischemische hartaandoeningen is niet conclusief (zie rubriek 4.8).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar uit klinische studies bij patiënten met ischemische hartziekten en/of perifere arteriële aandoeningen. Als voorzorgsmaatregel wordt het gebruik van rosiglitazon daarom niet aanbevolen bij deze patiënten. Dit geldt vooral voor patiënten met symptomen van myocardischemie.

Acuut Coronair Syndroom (ACS)

Patiënten die een ACS ondervinden zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies met rosiglitazon. Gezien de mogelijkheid dat deze patiënten hartfalen kunnen ontwikkelen, moet daarom niet met rosiglitazon gestart worden bij patiënten met een acute coronaire aandoening. Tevens moet de behandeling met rosiglitazon worden afgebroken gedurende de acute fase (zie rubriek 4.3).

Monitoren van de leverfunctie

In zeldzame gevallen is hepatocellulaire disfunctie gedurende post-marketing ervaring gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Er is beperkte ervaring opgedaan met rosiglitazon bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden ($ALT > 2,5$ maal de bovengrens van normaal). Bij alle patiënten moeten daarom de leverenzymen worden gecontroleerd voordat de behandeling met AVANDAMET wordt begonnen en daarna van tijd tot tijd op basis van klinisch oordeel. Een behandeling met AVANDAMET dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde basis leverenzymwaarden (ALT-verhoging van meer dan 2,5 maal de bovengrens van normaal) of bij elke andere aanwijzing van een leveraandoening. Indien tijdens een behandeling met AVANDAMET de ALT-waarden tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal zijn gestegen, moeten de leverenzymenspiegels zo spoedig mogelijk opnieuw worden bepaald. Indien de ALT-waarden meer dan driemaal de bovengrens van normaal blijven, dient de behandeling te worden gestaakt. Indien de patiënt symptomen gaat vertonen die op een leverfunctiestoornis duiden, waaronder onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia en/of donkere urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. In afwachting van de uitslag van de laboratoriumbepalingen, dient de beslissing om de behandeling met AVANDAMET bij de patiënt al dan niet voort te zetten, plaats te vinden op geleide van een klinische beoordeling. Indien geelzucht wordt geconstateerd, dient de behandeling te worden stopgezet.

Oogaandoening

Postmarketing rapporten van startend of verslechterend maculair oedeem met verminderde visuele scherpte zijn gerapporteerd met thiazolidinedionen waaronder rosiglitazon. Veel van deze patiënten meldden ook gelijktijdig optreden van perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er een directe associatie tussen rosiglitazon en maculair oedeem bestaat, maar voorschrijvers moeten alert zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem als patiënten verstoringen in visuele scherpte melden en een verwijzing naar een oogarts moet worden overwogen.

Gewichtstoename

In klinische studies met rosiglitazon is dosisafhankelijke gewichtstoename geconstateerd; deze gewichtstoename was groter wanneer rosiglitazon in combinatie met insuline werd gebruikt. Het gewicht dient daarom goed te worden gecontroleerd omdat gewichtstoename veroorzaakt kan worden door vochtretentie. Deze vochtretentie kan weer geassocieerd zijn met hartfalen.

Anemie

Een behandeling met rosiglitazon wordt in verband gebracht met een dosisafhankelijke afname van de hemoglobinewaarden. Bij patiënten die voor het begin van de behandeling lage hemoglobinewaarden hebben, bestaat een verhoogde kans op anemie tijdens de behandeling met rosiglitazon.

Hypoglykemie

Patiënten die behandeld worden met AVANDAMET in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline, lopen mogelijk risico op dosisafhankelijke hypoglykemie. Een intensievere controle van de patiënt en een verlaging van de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Chirurgische ingrepen

Omdat AVANDAMET metforminehydrochloride bevat, dient de behandeling 48 uur voor electieve chirurgie onder algehele anesthesie te worden onderbroken en dient deze niet eerder dan 48 uur daarna te worden hervat.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen. Vanwege het actieve bestanddeel metformine dient AVANDAMET daarom voor of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie is onderzocht en normaal is bevonden (zie rubriek 4.5).

Botafwijkingen

In langetermijnonderzoeken werd een toegenomen incidentie van botfracturen waargenomen bij met name vrouwelijke patiënten die rosiglitazon gebruikten (zie rubriek 4.8). De meeste breuken kwamen voor in de armen en onderbenen. Deze toegenomen incidentie werd bij vrouwen waargenomen na het eerste jaar behandeling en hield tijdens langdurige behandeling aan.

Het risico op fracturen dient te worden afgewogen bij de behandeling van patiënten met rosiglitazon, in het bijzonder bij vrouwelijke patiënten.

Andere voorzorgen

Gedurende klinisch onderzoek hebben premenopauzale vrouwen rosiglitazon ontvangen. Hoewel in pre-klinische studies (zie rubriek 5.3) invloed op de hormonale balans is gezien, zijn er geen significante bijwerkingen waargenomen met betrekking tot menstruatiestoornissen. Als gevolg van het verbeteren van de insulinegevoeligheid kan hervatting van de ovulatie optreden bij patiënten die anovulatoir zijn door insulineresistentie. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het zwangerschapsrisico (zie rubriek 4.6).

AVANDAMET moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik van CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) of -induceerders (bijvoorbeeld rifampicine), vanwege het effect op de farmacokinetiek van rosiglitazon (zie rubriek 4.5). Bovendien moet AVANDAMET met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik met katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden (bijvoorbeeld cimetidine), vanwege het effect op de farmacokinetiek van metformine (zie rubriek 4.5). De bloedglucosespiegel moet nauwgezet gevolgd worden. Een aanpassing van de dosering van AVANDAMET, binnen het aanbevolen schema, of veranderingen in de behandeling van diabetes moeten in overweging worden genomen.

Alle patiënten moeten doorgaan met hun dieet met regelmatige verdeling van de koolhydraatopname over de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energie-arme dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumtesten voor het controleren op diabetes dienen regelmatig te worden uitgevoerd.

AVANDAMET tabletten bevatten lactose en dienen daarom niet te worden toegediend aan patiënten met één van de volgende, zeldzame, erfelijke aandoeningen: galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies voor AVANDAMET uitgevoerd, maar het gelijktijdig gebruik van de actieve bestanddelen bij patiënten in klinische studies en wijdverbreid klinisch gebruik heeft niet geleid tot enige onverwachte interactie. De volgende passages geven de voor de afzonderlijke actieve bestanddelen (rosiglitazon en metformine) beschikbare informatie weer.

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholvergiftiging (met name in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de metforminecomponent van AVANDAMET (zie rubriek 4.4). Consumptie van alcohol en alcoholbevattende geneesmiddelen moeten vermeden worden.

Katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen een interactie met metformine geven door competitie voor gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. Een onderzoek dat is uitgevoerd bij zeven normale gezonde vrijwilligers, liet zien dat 400 mg cimetidine, tweemaal daags toegediend, de systemische blootstelling van metformine verhoogde (AUC) met 50% en de C_{max} met 81%. Daarom moeten het nauwgezet volgen van de bloedglucosespiegel, een dosisaanpassing van AVANDAMET binnen het aanbevolen schema en veranderingen in de behandeling van diabetes overwogen worden, wanneer katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

In vitro studies tonen aan dat rosiglitazon hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en slechts in geringe mate via CYP2C9.

Gelijktijdig toedienen van rosiglitazon met gemfibrozil (een CYP2C8-remmer) resulteerde in een tweevoudige verhoging van de plasmaconcentratie van rosiglitazon. Omdat er een mogelijke toename is van het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen, kan een verlaging van de dosering van rosiglitazon nodig zijn. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig toedienen van rosiglitazon met rifampicine (een CYP2C8-induceerder) resulteerde in een afname van 66% van de plasmaconcentratie van rosiglitazon. Het kan niet worden uitgesloten dat andere induceerders (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) ook een effect hebben op de blootstelling aan rosiglitazon. Het kan nodig zijn de dosering van rosiglitazon te verhogen. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante interacties met CYP2C9-substraten of -remmers worden niet verwacht.

Gelijktijdig gebruik van rosiglitazon met de orale anti-diabetica, glibenclamide en acarbose had geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interacties tot gevolg.

Klinisch relevante interacties met digoxine, het CYP2C9-substraat warfarine, de CYP3A4-substraten nifedipine, ethinyloestradiol en norethisteron werden niet waargenomen na gelijktijdige toediening van rosiglitazon.

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot nierfalen, resulterend in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Metformine dient voor of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie is onderzocht en normaal is bevonden.

Combinatie die speciale voorzorgsmaatregelen vereist

Glucocorticosteroiden (toegediend via systemische en lokale weg), bèta-2-agonisten en diuretica hebben intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosespiegel moet vaker gemeten worden, speciaal bij aanvang van de behandeling. Indien nodig dient de dosering van het antihyperglykemische geneesmiddel aangepast te worden gedurende de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

ACE-inhibitoren kunnen de bloedglucosespiegels doen dalen. Indien nodig moet de dosis van antihyperglykemische geneesmiddelen worden aangepast gedurende de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Voor AVANDAMET zijn geen preklinische of klinische gegevens van zwangerschap of borstvoeding onder blootstelling beschikbaar.

Er is gemeld dat rosiglitazon de menselijke placenta passeert en dat het in foetaal weefsel detecteerbaar is. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van rosiglitazon bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Derhalve dient AVANDAMET niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Als een patiënt zwanger wenst te raken, of zwanger blijkt te zijn, moet de behandeling met AVANDAMET worden stopgezet tenzij het beoogde voordeel voor de moeder, het potentiële risico voor de foetus overstijgt.

Zowel rosiglitazon als metformine zijn aangetoond in de melk van proefdieren. Het is niet bekend of borstvoeding zal leiden tot een blootstelling van de zuigeling aan het geneesmiddel. Rosiglitazon dient daarom niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

AVANDAMET heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder aangegeven voor elk van de bestanddelen van AVANDAMET. Een bijwerking wordt alleen aangegeven voor de vaste dosis combinatie als deze niet gezien is in een van de bestanddelen van AVANDAMET of als deze is opgetreden in een hogere frequentie dan voor een bestanddeel wordt aangegeven.

De bijwerkingen bij elk behandelingschema worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosering rosiglitazon. De frequentie categorieën betreffen geen andere factoren zoals een variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en patiëntkenmerken op uitgangsniveau. Bijwerkingenfrequentie categorieën toegewezen op basis van ervaring in klinisch onderzoek geven niet altijd de frequentie van de bijwerkingen weer die optreden tijdens de normale klinische praktijk. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100 < 1/10$), soms ($\geq 1.000 < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$, inclusief geïsoleerde meldingen).

AVANDAMET

Gegevens uit dubbelblind onderzoek bevestigen dat het veiligheidsprofiel van gelijktijdig gebruikt rosiglitazon en metformine vergelijkbaar is met dat van het gecombineerde bijwerkingenprofiel van de twee geneesmiddelen. De gegevens van AVANDAMET zijn eveneens consistent met dit gecombineerde bijwerkingenprofiel.

Gegevens uit klinisch onderzoek (toevoeging van insuline aan ingestelde AVANDAMET therapie)

In een enkelvoudig onderzoek (n=322) waarin insuline werd toegevoegd bij patiënten die waren ingesteld op AVANDAMET, werden geen nieuwe bijwerkingen waargenomen naast de bijwerkingen die al waren vastgesteld voor AVANDAMET of voor rosiglitazon combinatietherapieën.

Echter, het risico op zowel vochtgerelateerde bijwerkingen als hypoglykemie is toegenomen als AVANDAMET wordt gebruikt in combinatie met insuline.

Rosiglitazon

Gegevens uit klinisch onderzoek

De bijwerkingen voor elk behandelingschema worden hieronder aangegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosering rosiglitazon. De frequentie categorieën betreffen geen andere factoren zoals een variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en patiëntkenmerken op uitgangsniveau.

In tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gevonden in klinisch onderzoeken van meer dan 5.000 met rosiglitazon behandelde patiënten. Binnen elke systeemorgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd in de tabel naar afnemende frequentie voor het rosiglitazon monotherapie behandelingschema. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. De frequentie van de bijwerkingen bepaald op basis van gegevens uit klinisch onderzoek met rosiglitazon

Bijwerking	Frequentie van de bijwerking naar behandelingschema		
	Rosiglitazon monotherapie	Rosiglitazon met metformine	Rosiglitazon met metformine en sulfonylurea
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
anemie	Vaak	Vaak	Vaak
granulocytopenie			Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
hypercholesterolemie ¹	Vaak	Vaak	Vaak
hypertriglyceridemie	Vaak		
hyperlipemie	Vaak	Vaak	Vaak
gewichtstoename	Vaak	Vaak	Vaak
verhoogde eetlust	Vaak		
hypoglykemie		Vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
duizeligheid*		Vaak	
hoofdpijn*			Vaak
Hartaandoeningen			
hartfalen ²		Vaak	Vaak
hartischemie ^{3*}	Vaak	Vaak	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen			
constipatie	Vaak	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
botfracturen ⁴	Vaak	Vaak	
myalgie*			Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
oedeem	Vaak	Vaak	Zeer vaak

*De frequentie categorie voor de achtergrondincidentie van deze voorvallen, zoals vastgesteld op basis van placebogroepgegevens uit klinisch onderzoek, is 'vaak'.

¹ Hypercholesterolemie werd gemeld bij tot 5,3% van de patiënten behandeld met rosiglitazon (monotherapie, combinatie- of orale tripeltherapie). De verhoogde spiegels van totaal cholesterol gingen gepaard met een stijging van zowel de LDLc als de HDLc, maar de verhouding totaal

cholesterol: HDLc was onveranderd of verbeterd in langetermijnonderzoek. Over het geheel genomen waren deze stijgingen licht tot matig en meestal was het niet nodig de behandeling te stoppen.

² Een toegenomen incidentie van hartfalen werd waargenomen toen rosiglitazon werd toegevoegd aan een behandeling met een sulfonylureumderivaat (ofwel in combinatietherapie- ofwel in tripeltherapie). Het voorkomen van hartfalen leek hoger met 8 mg rosiglitazon dan met 4 mg rosiglitazon (totale dagelijkse dosis). De incidentie van hartfalen bij orale tripeltherapie was 1,4% in de dubbelblinde hoofdstudie, ten opzichte van 0,4% voor een combinatietherapie van metformine plus een sulfonylureumderivaat.

Hartfalen in een combinatie met insuline (rosiglitazon toegevoegd aan een ingestelde insulinetherapie) kwam in 2,4% van de gevallen voor, vergeleken met 1,1% bij een therapie met alleen insuline. In een placebogecontroleerde, één jaar durend onderzoek bij patiënten met congestief hartfalen, NYHA-klasse I-II, trad verergering of mogelijke verergering op van het hartfalen bij 6,4% van de patiënten die met rosiglitazon behandeld waren, in vergelijking met 3,5% in de placebogroep.

³ In een retrospectieve analyse van de gepoolde gegevens uit 42 kortdurende klinische studies was de totale incidentie van voorvallen die kenmerkend in verband werden gebracht met hartischemie hoger voor behandelingschema's met rosiglitazon, namelijk 2,00%, vergeleken met een incidentie van 1,53% voor de gecombineerde actieve en placebo behandelingschema's [hazardratio (HR) 1,30 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,004 - 1,69)]. Dit risico was vergroot wanneer rosiglitazon werd gegeven aan patiënten die waren ingesteld op insuline en aan patiënten waarvan bekend was dat ze aan een ischemische hartaandoening leden en die daarvoor werden behandeld met nitraten.

In een aanvulling op deze retrospectieve analyse met daarin nog 10 extra onderzoeken die voldeden aan de inclusiecriteria, maar die niet beschikbaar waren ten tijde van de originele analyse, was de totale incidentie van gebeurtenissen die kenmerkend samenhangen met hartischemie niet statistisch verschillend bij behandelingen met rosiglitazon (2,21%) ten opzichte van gecombineerde actieve en placebo behandelingschema's (2,08% [HR 1,098; 95% BI 0,809-1,354]). In een prospectief cardiovasculaire uitkomstenonderzoek (gemiddelde opvolging 5,5 jaar), waren de primaire eindpunten van cardiovasculair overlijden of hospitalisatie vergelijkbaar tussen rosiglitazon en actieve behandelingschema's [HR 0,99; 95% BI 0,85-1,16].

In twee andere langetermijn-, prospectieve, gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoeken (9.620 patiënten, studieduur > 3 jaar voor elke studie), waarbij rosiglitazon werd vergeleken met enkele andere geregistreerde orale geneesmiddelen tegen diabetes mellitus of met placebo, kon het mogelijke risico op hartischemie noch bevestigd noch uitgesloten worden. In totaliteit kunnen uit de beschikbare gegevens geen conclusies getrokken worden over het risico op hartischemie.

⁴ Langetermijnonderzoeken laten een toegenomen incidentie van botfracturen zien bij met name vrouwelijke patiënten die rosiglitazon gebruikten. In een monotherapie-onderzoek was de incidentie van botfracturen bij vrouwen 9,3%, (2,7 patiënten per 100 patiëntenjaren). Bij metformine was deze incidentie 5,1% (1,5 patiënten per 100 patiëntenjaren) en bij glibenclamide 3,5% (1,3 patiënten per 100 patiëntenjaren). In een andere lange-termijnonderzoek was een toegenomen incidentie van botfracturen bij mensen in de gecombineerde rosiglitazon groep vergeleken met de actieve controle groep [8,3% vs 5,3%, Risico ratio 1,57 (95% BI 1,26 - 1,97)]. Het risico op fracturen lijkt hoger te zijn in vrouwen ten opzichte van controle [11,5% vs 6,3%, Risico ratio 1,82 (95% BI 1,37 - 2,41)], dan in de mannen relatief ten opzichte van de controle [5,3% vs 4,3%, Risico ratio 1,23 (95% BI 0,85 - 1,77)]. Additionele gegevens zijn nodig om vast te stellen of er een verhoogt risico van fracturen bij mannen bestaat na een lange periode van follow-up.

De meeste fracturen werden gemeld in de armen en onderbenen (zie rubriek 4.4).

In dubbelblind klinisch onderzoek met rosiglitazon was de incidentie van ALT-verhogingen tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal vergelijkbaar met placebo (0,2%) en geringer dan die van de actieve vergelijkingsmedicatie (0,5% metformine/sulfonylureumderivaten). De incidentie van alle aan de lever en galwegen gerelateerde bijwerkingen was <1,5% in alle behandelingsgroepen en vergelijkbaar met placebo.

Post-marketing gegevens

Naast de bijwerkingen vastgesteld in klinisch onderzoek zijn in tabel 2 de bijwerkingen vermeld, die zijn vastgesteld bij gebruik van rosiglitazon na de registratie.

Tabel 2. De frequentie van bijwerkingen bepaald uit post-marketing gegevens met rosiglitazon

Bijwerking	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
snelle en excessieve gewichtstoename	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen (zie Huid- en onderhuidaandoeningen)	
anafylactische reactie	Zeer zelden
Oogaandoening	
maculair oedeem	Zelden
Hartaandoeningen	
congestief hartfalen/longoedeem	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
leverdisfunctie, primair gekenmerkt door verhoogde leverenzymen ⁵	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen (zie immuunsysteemaandoeningen)	
angio-oedeem	Zeer zelden
huidreacties (bijv. urticaria, pruritis, uitslag)	Zeer zelden

⁵Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld, in zeer zeldzame gevallen met een fatale afloop.

Metformine

Gegevens uit klinisch onderzoek en post-marketing gegevens

In tabel 3 worden de bijwerkingen weergegeven naar systeem/orgaanklasse en naar frequentie categorie. Frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de Productkenmerken van metformine in de EU.

Tabel 3. De frequentie van bijwerkingen bepaald uit post-marketing gegevens met metformine

Bijwerking	Frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
maagdarmsstelselsymptomen ⁶	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
lactatacidose	Zeer zelden
vitamine B12-deficiëntie ⁷	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
metaalachtige smaak	Vaak
Lever- en galaandoeningen	
leverfunctiestoornissen	Zeer zelden
hepatitis	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
urticaria	Zeer zelden
erytheem	Zeer zelden
pruritis	Zeer zelden

⁶Gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust komen zeer vaak voor. Deze klachten komen meestal in het begin van de behandeling voor en ze verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf.

⁷ Langetermijnbehandeling met metformine is in verband gebracht met een afname van de vitamine B12- absorptie; deze afname kan zeer zelden leiden tot klinisch significante vitamine B12-deficiëntie (bijv. megaloblastische anemie).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering van AVANDAMET beschikbaar.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar omtrent een overdosis van rosiglitazon bij de mens. In klinische studies met vrijwilligers werd rosiglitazon toegediend in een enkelvoudige orale dosis tot 20 mg en deze werd goed verdragen.

Een grote overdosis metformine (of bestaande risicofactoren voor lactatacidose) kan leiden tot lactatacidose; dit is een medisch noodgeval en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

In het geval van een overdosis wordt aanbevolen een passende ondersteunende behandeling te beginnen op geleide van de klinische toestand van de patiënt. De meest effectieve manier om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse; rosiglitazon bindt zich echter in hoge mate aan plasma-eiwitten en wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC code: A10BD03

AVANDAMET combineert twee antihyperglykemische middelen met complementaire werkingsmechanismen teneinde de glykemische controle van patiënten met type 2-diabetes te verbeteren: rosiglitazonmaleaat, een lid van de klasse der thiazolidinedionen, en metforminehydrochloride, een lid van de biguanideklasse. Thiazolidinedionen werken voornamelijk door het verminderen van de insulineresistentie en biguaniden door het verlagen van de endogene glucoseproductie door de lever.

Rosiglitazon

Rosiglitazon is een selectieve agonist van de PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) celkernreceptor en behoort tot de thiazolidinedionklasse van bloedglucoseverlagende middelen. Het verlaagt de bloedglucosewaarden door de resistentie voor insuline in het vetweefsel, de skeletspieren en de lever te verminderen.

De bloedglucoseverlagende werking van rosiglitazon is aangetoond in een aantal type 2-diabetes-diermodellen. Daarnaast houdt rosiglitazon de functie van de β -cellen intact, hetgeen zich manifesteerde in een toegenomen massa van de eilandjes van Langerhans en het gehalte aan insuline en voorkwam rosiglitazon het optreden van hyperglykemie in type 2-diabetes diermodellen. Bij ratten en muizen bleek dat rosiglitazon noch de insulinesecretie van de pancreas stimuleerde, noch hypoglykemie induceerde. De voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) met een hoge affiniteit voor het oplosbare humane PPAR γ , vertoonde een relatief hoge potentie in een glucosetolerantie bepaling bij muizen met overgewicht. De klinische relevantie van deze waarneming is niet volledig opgehelderd.

In klinisch onderzoek treden de bloedglucoseverlagende effecten van rosiglitazon geleidelijk op met een duidelijke, bijna maximale verlaging van de nuchtere plasma glucose (FPG) circa 8 weken na aanvang van de behandeling. De verbeterde glykemische controle is geassocieerd met dalingen van zowel het nuchtere als het postprandiale glucose.

Rosiglitazon werd geassocieerd met een gewichtstoename. In studies naar het mechanisme bleek de gewichtstoename voornamelijk veroorzaakt te worden door een toename in het onderhuidse vet, waarbij het viscerale en het intrahepatische vet afnam.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme verminderde rosiglitazon in combinatie met metformine de insulineresistentie en verbeterde het de functie van de β -cellen in de pancreas. Een verbeterde glykemische controle ging eveneens gepaard met significante verlagingen van de vrije vetzuren. Als gevolg van verschillende doch complementaire werkingsmechanismen, leidt een combinatiebehandeling van rosiglitazon met metformine tot additieve effecten op de glykemische controle bij type 2-diabetespatiënten.

In studies met een maximale duur van 3 jaar bewerkstelligt rosiglitazon in een één- of tweemaal daagse dosering in combinatietherapie met metformine een blijvende verbetering van de glykemische controle (FPG en HbA1c). Een meer uitgesproken bloedglucose verlagend effect werd waargenomen bij patiënten met overgewicht. Een outcome studie met rosiglitazon is niet voltooid en derhalve zijn de langetermijnvoordelen die geassocieerd worden met een verbeterde instelling van de bloedglucosewaarden niet aangetoond.

Een gecontroleerde, vergelijkende klinische studie (dagelijks tot 8 mg rosiglitazon of dagelijks tot 2.000 mg metformine) met een duur van 24 weken werd uitgevoerd bij 197 kinderen (10-17 jaar) met type 2-diabetes. Alleen in de metforminegroep trad een statistisch significante verbetering op van HbA1c vergeleken met de uitgangswaarden. Er kon niet worden aangetoond dat rosiglitazon non-inferieur was ten opzichte van metformine. Na behandeling met rosiglitazon werden er bij kinderen geen nieuwe aspecten met betrekking tot de veiligheid gevonden vergeleken met volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus. Er zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens op de langetermijn beschikbaar bij kinderen.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) was een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie met een behandelingsduur van 4-6 jaar (mediane duur van 4 jaar) waarin rosiglitazon in doseringen van 4 tot 8 mg/dag werd vergeleken met metformine (500 tot 2.000 mg/dag) en glibenclamide (2,5 tot 15 mg/dag) bij 4.351 onbehandelde patiënten die recentelijk (≤ 3 jaar) waren gediagnosticeerd met type 2 diabetes. Behandeling met rosiglitazon verminderde significant het risico op falen van de monotherapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) met 63% vergeleken met glibenclamide (relatief risico 0,37, betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,45) en met 32% vergeleken met metformine (relatief risico 0,68, betrouwbaarheidsinterval 0,55-0,85) gedurende de duur van de studie (tot 72 maanden behandeling).

Dit vertaalde zich in een cumulatieve faalincidentie van de therapie van 10,3% voor de met rosiglitazon, 14,8% voor de met metformine en 23,3% voor de met glibenclamide behandelde patiënten. Van de patiënten in de rosiglitazongroep stopte 43% voortijdig, in de glibenclamide-groep 47% en in de metformine-groep 42%. Het staken van de therapie was om andere redenen dan door falen van de monotherapie. De gevolgen van deze bevindingen op de progressie van de ziekte of op micro- of macrovasculaire parameters werden niet vastgesteld (zie rubriek 4.8). De in deze studie waargenomen bijwerkingen waren in overeenstemming met het al bekende veiligheidsprofiel van de middelen, inclusief de continue gewichtstoename met rosiglitazon. Bij vrouwen werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij rosiglitazon (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De RECORD studie (Rosiglitazon Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) was een groot (4.447 patiënten) open-label, prospectief, gecontroleerd onderzoek (gemiddelde follow-up 5,5 jaar) bij patiënten met type-2-diabetes met onvoldoende controle met metformine of sulfonyleureumderivaten. Deze patiënten waren gerandomiseerd naar add-on-behandeling met rosiglitazon of metformine of sulfonyleureumderivaten. De gemiddelde duur van diabetes bij deze patiënten was ongeveer 7 jaar. Het beslissende primaire eindpunt was cardiovasculaire hospitalisatie (waaronder hospitalisatie voor hartfalen) of cardiovasculair overlijden. De gemiddelde doses aan het einde van gerandomiseerde behandeling staan hieronder:

Gerandomiseerde behandeling†	Gemiddelde (SD) dosis aan het einde van gerandomiseerde behandeling
Rosiglitazon (SU of metformine)	6,7 (1,9) mg
sulfonyleureumderivaten (achtergrond metformine)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformine (achtergrond sulfonyleureumderivaten)	1.995,5 (682,6) mg

*vergelijkbare relatief effectieve doses (dat wil zeggen: ongeveer de helft van de maximale dosis) voor andere sulfonyleureumderivaten (glibenclamide and glicazide).

† patiënten die de toegewezen medicatie namen volgens de randomisatie in combinatie met de correcte achtergrondbehandeling en evalueerbare data.

Er is geen verschil gezien in het aantal toegewezen primaire eindpuntgebeurtenissen voor rosiglitazon (321/2220) versus actieve controlebehandeling (323/2227) (HR 0,99, BI 0,85-1,16). Hierdoor is het voorgedefinieerde non-inferioriteitscriterium van 1,20 (non-inferioriteit $p = 0,02$) gehaald. HR en BI voor de belangrijkste secundaire eindpunten waren: alle oorzaken overlijden (HR 0,86, BI 0,68-1,08), MACE (belangrijke bijwerkingen op cardiovasculair gebied, *Major Adverse Cardiac Events* - cardiovasculair overlijden, acuut myocardinfarct, beroerte) (HR 0,93, BI 0,74-1,15), cardiovasculair overlijden (HR 0,84, BI 0,59-1,18), acuut myocardinfarct (HR 1,14, BI 0,80-1,63) en beroerte (HR 0,72, BI 0,49-1,06). In een substudie na 18 maanden was add-on rosiglitazon duale therapie niet inferieur aan de combinatie van sulfonyleureumderivaten plus metformine om HbA1c te verlagen. In de finale 5-jaarsanalyse werd een gecorrigeerde gemiddelde verlaging t.o.v. baseline in HbA1c van 0,14% gezien bij patiënten met rosiglitazon toegevoegd aan metformine versus een toename van 0,17% bij patiënten bij wie sulfonyleureumderivaten waren toegevoegd aan metformine. Dit was tijdens de behandeling met gerandomiseerde duale combinatietherapie ($p < 0,0001$ voor het behandelverschil). Een aangepaste gemiddelde afname in HbA1c van 0,24% werd gezien bij patiënten die rosiglitazon

toegevoegd kregen aan sulfonyleureumderivaten, versus een afname in HbA1c van 0,10% bij patiënten die metformine toegevoegd kregen aan sulfonyleureumderivaten ($p=0,0083$ voor het behandelverschil). Er was een significante toename in hartfalen (fataal en niet-fataal) (HR 2,10, BI 1,35-3,27) en botfracturen (Risico Ratio 1,57, BI 1,26-1,97) in rosiglitazonbevattende behandelingen in vergelijking met actieve controlebehandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.8). In totaal trokken 564 patiënten zich terug uit de cardiovasculaire follow-up, wat neerkomt op 12,3% van de rosiglitazonpatiënten en 13% van de controlepatiënten; dit komt overeen met een verlies van 7,2% patiëntjaren voor cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens de follow-up en 2,0% verloren patiëntjaren voor alle oorzaken overlijden tijdens de follow-up.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische werking en verlaagt zowel de basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt daarom geen hypoglykemie.

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door het matig verhogen van de insulinegevoeligheid en door verbetering van de perifere glucoseopname en het perifere glucosegebruik
- door vertraging van de absorptie van glucose in de darm

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor de therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDLc- en triglyceridenspiegels.

Het prospectieve, gerandomiseerde onderzoek UKPDS heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucosecontrole bij type 2-diabetes aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na het falen van alleen dieet, heeft aangetoond:

- een significante reductie van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,0023$), en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten en insuline in monotherapie (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,0034$)
- een significante reductie van het absolute risico op diabetes gerelateerde mortaliteit in de metforminegroep (7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$)
- een significante reductie van het absolute risico op totale mortaliteit in de metforminegroep (13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,011$) en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten en insuline in monotherapie (18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,021$)
- een significante reductie van het absolute risico op myocardinfarct in de metforminegroep (11 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (18 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,01$)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

AVANDAMET

Absorptie

Er is geen statistisch significant verschil gezien tussen de absorptiekenmerken van rosiglitazon en metformine uit de AVANDAMET tablet en die van de afzonderlijke rosiglitazonmaleaat en metforminehydrochloride tabletten.

Voedsel had geen effect op de AUC van rosiglitazon of metformine wanneer AVANDAMET werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. In de gevoede fase was de $C_{\max}$ lager (22% bij rosiglitazon en 15% bij metformine) en de $t_{\max}$ vertraagd (met ongeveer 1,5 uur bij rosiglitazon en 0,5 uur bij metformine). Dit voedsel-effect wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd.

De farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van AVANDAMET worden hieronder weergegeven.

Rosiglitazon

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van rosiglitazon na een orale dosis van 4 mg en 8 mg bedraagt ongeveer 99%. De piekplasmaconcentraties van rosiglitazon worden ongeveer 1 uur na een orale dosis bereikt. De plasmaconcentraties zijn ongeveer proportioneel met de dosis in het therapeutisch doseringsinterval.

Toediening van rosiglitazon met voedsel had geen verandering in de totale blootstelling (AUC) tot gevolg, echter ten opzichte van de toediening in nuchtere toestand werd een geringe verlaging van $C_{\max}$ (ongeveer 20-28%) en een vertraging in $t_{\max}$ (ongeveer 1,75 uur) waargenomen. Deze kleine veranderingen zijn klinisch niet relevant en derhalve hoeft rosiglitazon niet op een speciaal tijdstip ten opzichte van de maaltijd te worden ingenomen. De absorptie van rosiglitazon wordt niet beïnvloed door een afname van de zuurgraad in de maag.

Distributie

Het distributievolume van rosiglitazon bedraagt circa 14 l bij gezonde vrijwilligers. De plasma-eiwitbinding is hoog (circa 99,8%) en is niet afhankelijk van de concentratie of leeftijd. De eiwitbinding van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) is zeer hoog (> 99,99%).

Metabolisme

Rosiglitazon wordt in hoge mate gemetaboliseerd, waardoor de oorspronkelijke verbinding niet onveranderd wordt uitgescheiden. De belangrijkste metaboliseroutes zijn N-demethylering en hydroxylering, gevolgd door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur. De bijdrage van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) aan de totale antidiabetische activiteit van rosiglitazon bij de mens is niet volledig opgehelderd en het kan niet worden uitgesloten dat de metaboliet kan bijdragen aan de activiteit. Echter, dit leidt tot geen bezorgdheid omtrent de veiligheid bij de doel- of specifieke populaties omdat een gestoorde leverfunctie als contra-indicatie geldt en er aan de fase III klinische studies een aanzienlijk aantal oudere patiënten en patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis heeft deelgenomen.

In vitro onderzoeken tonen aan dat rosiglitazon hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en slechts in geringe mate door CYP2C9.

Omdat er met rosiglitazon geen significante *in vitro* remming van CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A of 4A is waargenomen, is de kans gering dat significante metabolisme-gerelateerde interacties van substanties die door deze P450-enzymen worden gemetaboliseerd, optreden. *In vitro* had rosiglitazon een matig remmend effect op CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) en een laag remmend effect op CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (zie rubriek 4.5). Een *in vivo* interactiestudie met warfarine toonde aan dat rosiglitazon geen interactie geeft met CYP2C9-substraten *in vivo*.

Eliminatie

Totale plasmaklaring van rosiglitazon is ongeveer 3 l/uur en de uiteindelijke halfwaardetijd van rosiglitazon bedraagt ongeveer 3-4 uur. Er zijn geen aanwijzingen voor een onverwachte accumulatie van rosiglitazon na een eenmaal daagse of tweemaal daagse dosering. Rosiglitazon wordt voornamelijk -ongeveer tweederde van de dosis- via de urine uitgescheiden terwijl ongeveer 25% van de dosis via de feces wordt uitgescheiden. Geen onveranderd geneesmiddel wordt via de urine of de feces uitgescheiden. De uiteindelijke halfwaardetijd voor radioactiviteit was ongeveer 130 uur, hetgeen wijst op een zeer langzame eliminatie van metabolieten. Accumulatie van metabolieten in plasma wordt verwacht na herhaalde doseringen, in bijzonder dat van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) waarvoor een 8-voudige accumulatie wordt verwacht.

Bijzondere groepen

Geslacht: uit de geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse bleek dat er geen uitgesproken verschillen waren in de farmacokinetiek van rosiglitazon tussen mannen en vrouwen.

Ouderen: uit de geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd geen significante invloed had op de farmacokinetiek van rosiglitazon.

Kinderen en adolescenten: de farmacokinetische populatieanalyse van 96 patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar en met een gewicht van 35 tot 178 kg suggereerde vergelijkbare gemiddelde CL/F bij kinderen en volwassenen. De individuele CL/F in de uit kinderen bestaande populatie lagen in dezelfde orde van grootte als de individuele gegevens van volwassenen. CL/F leek onafhankelijk te zijn van de leeftijd, maar nam toe met het gewicht in de uit kinderen bestaande populatie.

Gestoorde leverfunctie: bij levercirrose-patiënten met een matige gestoorde leverfunctie (Child-Pugh B), was de ongebonden C_{max} en AUC 2-3 maal zo hoog, als bij normale patiënten. De variabiliteit tussen patiënten was groot, met tussen de patiënten een 7-voudig verschil in ongebonden AUC.

Nierinsufficiëntie: er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van rosiglitazon bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij patiënten met een in het eindstadium bevindende nieraandoening die chronische dialyse ondergaan.

Metformine

Absorptie

Na orale toediening van metformine wordt de t_{max} in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metformine tablet is ongeveer 50-60% bij gezonde vrijwilligers. Na orale toediening werd 20-30% als niet geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet lineair is. Bij de gebruikelijke dosering en het gebruikelijke doseerschema worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt en deze zijn lager dan 1 µg/ml. Bij gecontroleerd klinisch onderzoek kwam de maximale metformine piekplasmaconcentratie (C_{max}) niet boven de 4 µg/ml, zelfs niet bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekconcentratie in plasma met 40%, een vermindering van 25% van de AUC en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie in plasma geconstateerd. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is onbekend.

Distributie

De plasma eiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt opgenomen in erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten zijn zeer waarschijnlijk een secundair verdeelingscompartiment. Het gemiddelde verdeelingsvolume ligt tussen 63 en 276 liter.

Metabolisme

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is groter dan 400 ml/min, en dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de schijnbare uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager, evenredig met de creatinineklaring, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd en de metforminespiegels in het plasma worden verhoogd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen dierproeven uitgevoerd met de gecombineerde producten in AVANDAMET. De volgende gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die met rosiglitazon of metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Rosiglitazon

De bijwerkingen die in dierproeven werden waargenomen met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik waren de volgende: een toename van het plasmavolume vergezeld van een vermindering van de rode bloedcelparameters en een toename van het hartgewicht. Toenamen van het levergewicht, de plasma ALT-spiegel (alleen bij de hond) en het vetweefsel werden eveneens waargenomen. Soortgelijke effecten zijn bij andere thiazolidinedionen waargenomen.

In toxicologische voortplantingsstudies bij ratten ging de toediening van rosiglitazon gedurende de midden/late drachtperiode gepaard met foetale sterfte en een vertraagde foetale ontwikkeling. Daarnaast remde rosiglitazon de synthese van oestradiol en progesteron in de ovaria en verlaagde het de plasmaspiegels van deze hormonen, hetgeen resulteerde in effecten op de oestrus/menstruatiecycclus en de vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

In een diermodel voor 'familial adenomatous polyposis (FAP)', verhoogde een behandeling van rosiglitazon in een dosis die het 200-voudige was van de farmacologisch werkzame dosis, de tumormassa in de darm. De relevantie van deze waarneming is niet bekend. Echter, rosiglitazon bevorderde differentiatie en omkering van mutagene veranderingen in humane kankercellen van de dikke darm *in vitro*. Daarnaast, was rosiglitazon niet genotoxisch in een reeks van *in vivo* en *in vitro* genotoxiciteitsstudies en was er geen aanwijzing voor dikke darm tumoren in levenslange studies met rosiglitazon bij 2 knaagdiersoorten.

Metformine

Uit nonklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doseringtoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

natrium zetmeelglycollaat
hypromellose (E464)
microkristallijne cellulose (E460)
lactosemonohydraat
povidon (E1201)
magnesiumstearaat

Filmcoating:

hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
macrogol
rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake blisterverpakkingen (PVC/PVdC/aluminium). Verpakkingen van 28, 56, 112, 336 (3x112) en 360 tabletten.

Niet alle verpakkingen worden op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2003
Datum van hernieuwing: 20 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/ 1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg rosiglitazon (als rosiglitazonmaleaat) en 1000 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 780 mg metformine vrije base).

Hulpstof

Elke tablet bevat lactose (ongeveer 11 mg)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele filmomhulde tabletten. Ze zijn gemerkt met “gsk” op een zijde en “2/1000” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AVANDAMET is bestemd voor behandeling van patiënten met Type 2 diabetes mellitus, vooral patiënten met overgewicht:

- bij wie, ondanks een behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine, de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht
- in orale tripeltherapie met een sulfonylureumderivaat bij patiënten met onvoldoende controle van de bloedglucosespiegel ondanks tweevoudige orale behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine en een sulfonylureumderivaat (zie rubriek 4.4)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor de verschillende doseringsschema's zijn AVANDAMET tabletten verkrijgbaar in meerdere, verschillende sterktes.

De gebruikelijke startdosering AVANDAMET is 4 mg/dag rosiglitazon plus 2.000 mg/dag metforminehydrochloride (totale dagelijkse dosering).

Rosiglitazon kan na 8 weken worden verhoogd tot 8 mg/dag als een betere regulering van de bloedglucosespiegel vereist is. De maximale aanbevolen dagelijkse dosering AVANDAMET is 8 mg rosiglitazon plus 2.000 mg metforminehydrochloride (totale dagelijkse dosering).

De totale dagelijkse dosering AVANDAMET moet worden verdeeld over twee doses.

Titratie van de dosering rosiglitazon (toegevoegd aan de optimale dosering metformine) kan overwogen worden voordat de patiënt naar AVANDAMET overschakelt.

Indien klinisch relevant, kan een directe overschakeling van metformine monotherapie naar AVANDAMET worden overwogen.

Door AVANDAMET met of net na de maaltijd in te nemen kunnen gastro-intestinale klachten die samenhangen met metformine worden verminderd.

Orale tripeltherapie (rosiglitazon, metformine en een sulfonyleureumderivaat) (zie rubriek 4.4)

- Patiënten op metformine en een sulfonyleureumderivaat: wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET gestart worden op 4 mg/dag rosiglitazon, waarbij de metforminedosering de dosering die al ingenomen wordt, vervangt. Verhoging van de rosiglitazoncomponent tot 8 mg/dag moet met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd, nadat een daarvoor bestemde klinische evaluatie heeft plaatsgevonden om het risico te bepalen dat de patiënt heeft op het ontwikkelen van bijwerkingen gerelateerd aan vochttretentie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- nadat een daarvoor bestemde klinische evaluatie heeft plaatsgevonden bij patiënten ingesteld op orale tripeltherapie: wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET de doseringen rosiglitazon en metformine die al ingenomen worden, vervangen

Wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET worden gebruikt om gelijktijdig rosiglitazon en metformine in een bestaande combinatie of tripeltherapie te vervangen, teneinde de behandeling te versimpelen.

Ouderen

Omdat metformine uitgescheiden wordt via de nier en oudere patiënten een neiging naar een verminderde nierfunctie hebben, dient de nierfunctie van oudere patiënten die AVANDAMET gebruiken regelmatig gevolgd te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

AVANDAMET dient niet te worden gebruikt bij patiënten met nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinineniveaus $> 135 \mu\text{mol/l}$ bij mannen en $> 110 \mu\text{mol/l}$ bij vrouwen en/of een creatinineklaring $< 70 \text{ ml/min}$ (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid beschikbaar over het gebruik van rosiglitazon bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar en daarom wordt het gebruik van AVANDAMET bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Gebruik van AVANDAMET is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor rosiglitazon, metforminehydrochloride of een van de hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (New York Heart Association (NYHA) stadium I tot IV)
- een Acuut Coronair Syndroom (onstabiele angina, NSTEMI en STEMI) (zie rubriek 4.4)
- acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of pulmonale disfunctie
 - recent hartinfarct
 - shock
- leverinsufficiëntie
- acute alcoholvergiftiging, alcoholisme (zie rubriek 4.4)
- diabetische ketoacidose of precoma diabeticum
- nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinineniveaus $> 135 \mu\text{mol/l}$ bij mannen en $> 110 \mu\text{mol/l}$ bij vrouwen en/of een creatinineklaring $< 70 \text{ ml/min}$ (zie rubriek 4.4)
- acute ziektes die de nierfunctie zouden kunnen veranderen, zoals:
 - uitdroging
 - ernstige infectie
 - shock
 - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactatacidose

Lactatacidose is een zeer zeldzame maar ernstige metabole complicatie die kan optreden door accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens andere risicofactoren te beoordelen, zoals slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnostiek:

Lactatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie gevolgd door een coma. De laboratoriumdiagnostiek laat een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel boven 5 mmol/l en een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaatratio zien. Bij verdenking op metabole acidose moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Nierfunctie

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, moet de serumcreatininewaarde regelmatig worden bepaald:

- minstens eenmaal per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee tot vier maal per jaar bij patiënten bij wie de creatininewaarde tegen de bovengrens zit en bij ouderen

Een afgenomen nierfunctie bij ouderen is frequent en asymptomatisch. Speciale zorg moet worden geboden in situaties waar nierfunctiestoornissen optreden, bijvoorbeeld bij de start van een antihypertensieve of diuretische therapie of wanneer behandeling met een NSAID gestart wordt.

Vochtretentie en hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, waardoor tekenen of symptomen van congestief hartfalen kunnen verergeren of worden uitgelokt. Rosiglitazon kan dosisafhankelijke vochtretentie veroorzaken. De mogelijke bijdrage van vochtretentie aan de gewichtstoename dient individueel te worden vastgesteld omdat zeer zelden een snelle en excessieve gewichtstoename als teken van vochtretentie is gerapporteerd. Alle patiënten, in het bijzonder diegenen die gelijktijdig insuline maar ook sulfonyleureumderivaattherapie krijgen, diegenen die een risico op hartfalen hebben en diegenen met een verminderde cardiale reserve, dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie, waaronder gewichtstoename en hartfalen. AVANDAMET dient te worden gestopt als een verslechtering van de hartfunctie optreedt.

Het gebruik van AVANDAMET in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline kan in verband worden gebracht met een toegenomen risico op vochtretentie en hartfalen (zie rubriek 4.8). Bij de beslissing om met AVANDAMET te starten in combinatie met een sulfonyleureumderivaat dienen alternatieve therapieën overwogen te worden. Een meer frequente controle van de patiënt wordt aanbevolen indien AVANDAMET wordt gebruikt in een combinatie, in het bijzonder met insuline, maar ook met een sulfonyleureumderivaat.

Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen; oedeem en hartfalen werden ook vaker waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een milde of matige vorm van nierfalen. Er moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten ouder dan 75 jaar, vanwege de beperkte ervaring in deze patiëntengroep. Omdat NSAID's, insuline en rosiglitazon alle in verband worden gebracht met vochtretentie, kan bij gelijktijdig gebruik de kans op oedeem toenemen.

Combinatie met insuline

Een toegenomen incidentie van hartfalen is waargenomen in klinische studies bij gebruik van rosiglitazon in combinatie met insuline. Insuline en rosiglitazon worden beiden geassocieerd met vochtretentie, gelijktijdige toediening kan het risico van oedeem verhogen en zou het risico op

ischemisch hartfalen kunnen verhogen. Insuline mag alleen worden toegevoegd aan bestaande rosiglitazontherapie in uitzonderlijke gevallen en onder strikte supervisie.

Myocardischemie

Uit een retrospectieve analyse van gegevens uit 42 samengevoegde klinische kortetermijnonderzoeken is gebleken dat behandeling met rosiglitazon mogelijk geassocieerd is met een verhoogd risico op ischemische hartaandoeningen. Echter, het totaal van de beschikbare gegevens over het risico op ischemische hartaandoeningen is niet conclusief (zie rubriek 4.8).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar uit klinische studies bij patiënten met ischemische hartziekten en/of perifere arteriële aandoeningen. Als voorzorgsmaatregel wordt het gebruik van rosiglitazon daarom niet aanbevolen bij deze patiënten. Dit geldt vooral voor patiënten met symptomen van myocardischemie.

Acuut Coronair Syndroom (ACS)

Patiënten die een ACS ondervinden zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies met rosiglitazon. Gezien de mogelijkheid dat deze patiënten hartfalen kunnen ontwikkelen, moet daarom niet met rosiglitazon gestart worden bij patiënten met een acute coronaire aandoening. Tevens moet de behandeling met rosiglitazon worden afgebroken gedurende de acute fase (zie rubriek 4.3).

Monitoren van de leverfunctie

In zeldzame gevallen is hepatocellulaire disfunctie gedurende post-marketing ervaring gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Er is beperkte ervaring opgedaan met rosiglitazon bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden ($ALT > 2,5$ maal de bovengrens van normaal). Bij alle patiënten moeten daarom de leverenzymen worden gecontroleerd voordat de behandeling met AVANDAMET wordt begonnen en daarna van tijd tot tijd op basis van klinisch oordeel. Een behandeling met AVANDAMET dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde basis leverenzymwaarden (ALT-verhoging van meer dan 2,5 maal de bovengrens van normaal) of bij elke andere aanwijzing van een leveraandoening. Indien tijdens een behandeling met AVANDAMET de ALT-waarden tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal zijn gestegen, moeten de leverenzymenspiegels zo spoedig mogelijk opnieuw worden bepaald. Indien de ALT-waarden meer dan driemaal de bovengrens van normaal blijven, dient de behandeling te worden gestaakt. Indien de patiënt symptomen gaat vertonen die op een leverfunctiestoornis duiden, waaronder onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia en/of donkere urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. In afwachting van de uitslag van de laboratoriumbepalingen, dient de beslissing om de behandeling met AVANDAMET bij de patiënt al dan niet voort te zetten, plaats te vinden op geleide van een klinische beoordeling. Indien geelzucht wordt geconstateerd, dient de behandeling te worden stopgezet.

Oogaandoening

Postmarketing rapporten van startend of verslechterend maculair oedeem met verminderde visuele scherpte zijn gerapporteerd met thiazolidinedionen, waaronder rosiglitazon. Veel van deze patiënten meldden ook gelijktijdig optreden van perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er een directe associatie tussen rosiglitazon en maculair oedeem bestaat, maar voorschrijvers moeten alert zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem als patiënten verstoringen in visuele scherpte melden en een verwijzing naar een oogarts moet worden overwogen.

Gewichtstoename

In klinische studies met rosiglitazon is dosisafhankelijke gewichtstoename geconstateerd; deze gewichtstoename was groter wanneer rosiglitazon in combinatie met insuline werd gebruikt. Het gewicht dient daarom goed te worden gecontroleerd, omdat gewichtstoename veroorzaakt kan worden door vochtretentie. Deze vochtretentie kan weer geassocieerd zijn met hartfalen.

Anemie

Een behandeling met rosiglitazon wordt in verband gebracht met een dosisafhankelijke afname van de hemoglobinewaarden. Bij patiënten die voor het begin van de behandeling lage hemoglobinewaarden hebben, bestaat een verhoogde kans op anemie tijdens de behandeling met rosiglitazon.

Hypoglykemie

Patiënten die behandeld worden met AVANDAMET in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline, lopen mogelijk risico op dosisafhankelijke hypoglykemie. Een intensievere controle van de patiënt en een verlaging van de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Chirurgische ingrepen

Omdat AVANDAMET metforminehydrochloride bevat, dient de behandeling 48 uur voor electieve chirurgie onder algehele anesthesie te worden onderbroken en dient deze niet eerder dan 48 uur daarna te worden hervat.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen. Vanwege het actieve bestanddeel metformine dient AVANDAMET daarom voor of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie is onderzocht en normaal is bevonden (zie rubriek 4.5).

Botafwijkingen

In langetermijnonderzoeken werd een toegenomen incidentie van botfracturen waargenomen bij met name vrouwelijke patiënten die rosiglitazon gebruikten (zie rubriek 4.8). De meeste breuken kwamen voor in de armen en onderbenen. Deze toegenomen incidentie werd bij vrouwen waargenomen na het eerste jaar behandeling en hield tijdens langdurige behandeling aan.

Het risico op fracturen dient te worden afgewogen bij de behandeling van patiënten met rosiglitazon, in het bijzonder bij vrouwelijke patiënten.

Andere voorzorgen

Gedurende klinisch onderzoek hebben premenopauzale vrouwen rosiglitazon ontvangen. Hoewel in pre-klinische studies (zie rubriek 5.3) invloed op de hormonale balans is gezien, zijn er geen significante bijwerkingen waargenomen met betrekking tot menstruatiestoornissen. Als gevolg van het verbeteren van de insulinegevoeligheid kan hervatting van de ovulatie optreden bij patiënten die anovulatoir zijn door insulineresistentie. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het zwangerschapsrisico (zie rubriek 4.6).

AVANDAMET moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik van CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) of -induceerders (bijvoorbeeld rifampicine), vanwege het effect op de farmacokinetiek van rosiglitazon (zie rubriek 4.5). Bovendien moet AVANDAMET met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik met katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden (bijvoorbeeld cimetidine), vanwege het effect op de farmacokinetiek van metformine (zie rubriek 4.5). De bloedglucosespiegel moet nauwgezet gevolgd worden. Een aanpassing van de dosering van AVANDAMET binnen het aanbevolen schema, of veranderingen in de behandeling van diabetes moeten in overweging worden genomen.

Alle patiënten moeten doorgaan met hun dieet met regelmatige verdeling van de koolhydraatopname over de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energie-arme dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumtesten voor het controleren op diabetes dienen regelmatig te worden uitgevoerd.

AVANDAMET tabletten bevatten lactose en dienen daarom niet te worden toegediend aan patiënten met één van de volgende zeldzame, erfelijke aandoeningen: galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies voor AVANDAMET uitgevoerd, maar het gelijktijdig gebruik van de actieve bestanddelen bij patiënten in klinisch onderzoek en wijdverbreid klinisch gebruik heeft niet geleid tot enige onverwachte interactie. De volgende passages geven de voor de afzonderlijke actieve bestanddelen (rosiglitazon en metformine) beschikbare informatie weer.

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholvergiftiging (met name in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de metforminecomponent van AVANDAMET (zie rubriek 4.4). Consumptie van alcohol en alcoholbevattende geneesmiddelen moeten vermeden worden.

Katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen een interactie met metformine geven door competitie voor gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. Een onderzoek dat is uitgevoerd bij zeven normale gezonde vrijwilligers liet zien dat 400 mg cimetidine, tweemaal daags toegediend, de systemische blootstelling van metformine verhoogde (AUC) met 50% en de C_{max} met 81%. Daarom moeten het nauwgezet volgen van de bloedglucosespiegel, een dosisaanpassing van AVANDAMET binnen het aanbevolen schema en veranderingen in de behandeling van diabetes overwogen worden, wanneer katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden, gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

In vitro studies tonen aan dat rosiglitazon hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en slechts in geringe mate via CYP2C9.

Gelijktijdig toedienen van rosiglitazon met gemfibrozil (een CYP2C8-remmer) resulteerde in een tweevoudige verhoging van de plasmaconcentratie van rosiglitazon. Omdat er een mogelijke toename is van het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen, kan een verlaging van de dosering van rosiglitazon nodig zijn. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig toedienen van rosiglitazon met rifampicine (een CYP2C8-induceerder) resulteerde in een afname van 66% van de plasmaconcentratie van rosiglitazon. Het kan niet worden uitgesloten dat andere induceerders (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) ook een effect hebben op de blootstelling aan rosiglitazon. Het kan nodig zijn de dosering van rosiglitazon te verhogen. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante interacties met CYP2C9-substraten of -remmers worden niet verwacht.

Gelijktijdig gebruik van rosiglitazon met de orale antidiabetica, glibenclamide en acarbose had geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interacties tot gevolg.

Klinisch relevante interacties met digoxine, het CYP2C9-substraat warfarine, de CYP3A4-substraten nifedipine, ethinyloestradiol en norethisteron werden niet waargenomen na gelijktijdige toediening van rosiglitazon.

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot nierfalen, resulterend in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Metformine dient voor of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie is onderzocht en normaal is bevonden.

Combinatie die speciale voorzorgsmaatregelen vereist

Glucocorticosteroïden (toegediend via systemische en lokale weg), bèta-2-agonisten en diuretica hebben intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosespiegel moet vaker gemeten worden, speciaal bij aanvang van de behandeling. Indien

nodig dient de dosering van het antihyperglykemische geneesmiddel aangepast te worden gedurende de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan. ACE-inhibitoren kunnen de bloedglucosespiegels doen dalen. Indien nodig moet de dosis van antihyperglykemiërende producten worden aangepast tijdens de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Voor AVANDAMET zijn geen preklinische of klinische gegevens van zwangerschap of borstvoeding onder blootstelling beschikbaar.

Er is gemeld dat rosiglitazon de menselijke placenta passeert en dat het in foetaal weefsel detecteerbaar is. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van rosiglitazon bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Derhalve dient AVANDAMET niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Als een patiënt zwanger wenst te raken, of zwanger blijkt te zijn, moet de behandeling met AVANDAMET worden stopgezet tenzij het beoogde voordeel voor de moeder, het potentiële risico voor de foetus overstijgt.

Zowel rosiglitazon als metformine zijn aangetoond in de melk van proefdieren. Het is niet bekend of borstvoeding zal leiden tot een blootstelling van de zuigeling aan het geneesmiddel. Rosiglitazon dient daarom niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

AVANDAMET heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder aangegeven voor elk van de bestanddelen van AVANDAMET. Een bijwerking wordt alleen aangegeven voor de vaste dosis combinatie als deze niet gezien is in een van de bestanddelen van AVANDAMET of als deze is opgetreden in een hogere frequentie dan voor een bestanddeel wordt aangegeven.

De bijwerkingen bij elk behandelingschema worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosering rosiglitazon. De frequentie categorieën betreffen geen andere factoren zoals een variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en patiëntkenmerken op uitgangsniveau. Bijwerkingenfrequentie categorieën toegewezen op basis van ervaring in klinisch onderzoek geven niet altijd de frequentie van de bijwerkingen weer die optreden tijdens de normale klinische praktijk. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100 < 1/10$), soms ($\geq 1.000 < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$, inclusief geïsoleerde meldingen).

AVANDAMET

Gegevens uit dubbelblind onderzoek bevestigen dat het veiligheidsprofiel van gelijktijdig gebruikt rosiglitazon en metformine vergelijkbaar is met dat van het gecombineerde bijwerkingenprofiel van de twee geneesmiddelen. De gegevens van AVANDAMET zijn eveneens consistent met dit gecombineerde bijwerkingenprofiel.

Gegevens uit klinisch onderzoek (toevoeging van insuline aan ingestelde AVANDAMET therapie)

In een enkelvoudig onderzoek (n=322) waarin insuline werd toegevoegd bij patiënten die waren ingesteld op AVANDAMET, werden geen nieuwe bijwerkingen waargenomen naast de bijwerkingen die al waren vastgesteld voor AVANDAMET of voor rosiglitazon combinatietherapieën.

Echter, het risico op zowel vochtgerelateerde bijwerkingen als hypoglykemie is toegenomen als AVANDAMET wordt gebruikt in combinatie met insuline.

Rosiglitazon

Gegevens uit klinisch onderzoek

De bijwerkingen voor elk behandelingschema worden hieronder aangegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosering rosiglitazon. De frequentie categorieën betreffen geen andere factoren zoals een variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en patiëntkenmerken op uitgangsniveau.

In tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gevonden in klinisch onderzoek van meer dan 5.000 met rosiglitazon behandelde patiënten. Binnen elke systeemorgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd in de tabel naar afnemende frequentie voor het rosiglitazon monotherapie behandelingschema. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. De frequentie van de bijwerkingen bepaald op basis van gegevens uit klinisch onderzoek met rosiglitazon

Bijwerking	Frequentie van de bijwerking naar behandelingschema		
	Rosiglitazon monotherapie	Rosiglitazon met metformine	Rosiglitazon met metformine en sulfonylurea
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
anemie	Vaak	Vaak	Vaak
granulocytopenie			Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
hypercholesterolemie ¹	Vaak	Vaak	Vaak
hypertriglyceridemie	Vaak		
hyperlipemie	Vaak	Vaak	Vaak
gewichtstoename	Vaak	Vaak	Vaak
verhoogde eetlust	Vaak		
hypoglykemie		Vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
duizeligheid*		Vaak	
hoofdpijn*			Vaak
Hartaandoeningen			
hartfalen ²		Vaak	Vaak
hartischemie ^{3*}	Vaak	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen			
constipatie	Vaak	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen			
botfracturen ⁴	Vaak	Vaak	
myalgie*			Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
oedeem	Vaak	Vaak	Zeer vaak

*De frequentie categorie voor de achtergrondincidentie van deze voorvallen, zoals vastgesteld op basis van placebogroepgegevens uit klinisch onderzoek, is 'vaak'.

¹ Hypercholesterolemie werd gemeld bij tot 5,3% van de patiënten behandeld met rosiglitazon (monotherapie, combinatie- of orale tripeltherapie). De verhoogde spiegels van totaal cholesterol gingen gepaard met een stijging van zowel de LDLc als de HDLc, maar de verhouding totaal cholesterol: HDLc was onveranderd of verbeterd in langetermijnonderzoek. Over het geheel genomen waren deze stijgingen licht tot matig en meestal was het niet nodig de behandeling te stoppen.

² Een toegenomen incidentie van hartfalen werd waargenomen toen rosiglitazon werd toegevoegd aan een behandeling met een sulfonylureumderivaat (ofwel in combinatietherapie ofwel in tripeltherapie). Het voorkomen van hartfalen leek hoger met 8 mg rosiglitazon dan met 4 mg rosiglitazon (totale dagelijkse dosis). De incidentie van hartfalen bij orale tripeltherapie was 1,4% in de dubbelblinde hoofdstudie, ten opzichte van 0,4% voor een combinatietherapie van metformine plus een sulfonylureumderivaat. Hartfalen in een combinatie met insuline (rosiglitazon toegevoegd aan een ingestelde insulinentherapie) kwam in 2,4% van de gevallen voor, vergeleken met 1,1% bij een therapie met alleen insuline. In een placebogecontroleerde, één jaar durend onderzoek bij patiënten met congestief hartfalen, NYHA-klasse I-II, trad verergering of mogelijke verergering op van het hartfalen bij 6,4% van de patiënten die met rosiglitazon behandeld waren, in vergelijking met 3,5% in de placebogroep.

³ In een retrospectieve analyse van de gepoolde gegevens uit 42 kortdurende klinische studies was de totale incidentie van voorvallen die kenmerkend in verband werden gebracht met hartischemie hoger voor behandelingschema's met rosiglitazon, namelijk 2,00%, vergeleken met een incidentie van 1,53% voor de gecombineerde actieve en placebo behandelingschema's [hazardratio (HR) 1,30 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,004 - 1,69)]. Dit risico was vergroot wanneer rosiglitazon werd gegeven aan patiënten die waren ingesteld op insuline en aan patiënten waarvan bekend was dat ze aan een ischemische hartaandoening leden en die daarvoor werden behandeld met nitraten. In een aanvulling op deze retrospectieve analyse met daarin nog 10 extra onderzoeken die voldeden aan de inclusiecriteria, maar die niet beschikbaar waren ten tijde van de originele analyse, was de totale incidentie van gebeurtenissen die kenmerkend samenhangen met hartischemie niet statistisch verschillend bij behandelingschema's met rosiglitazon (2,21%) ten opzichte van gecombineerde actieve en placebo behandelingschema's (2,08% [HR 1,098; 95% BI 0,809-1,354]). In een prospectief cardiovasculaire uitkomstenonderzoek (gemiddelde opvolging 5,5 jaar), waren de primaire eindpunten van cardiovasculair overlijden of hospitalisatie vergelijkbaar tussen rosiglitazon en actieve behandelingschema's [HR 0,99; 95% BI 0,85-1,16]. In twee andere langetermijn-, prospectieve, gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoeken (9.620 patiënten, studieduur > 3 jaar voor elke studie), waarbij rosiglitazon werd vergeleken met enkele andere geregistreerde orale geneesmiddelen tegen diabetes mellitus of met placebo, kon het mogelijke risico op hartischemie noch bevestigd noch uitgesloten worden. In totaliteit kunnen uit de beschikbare gegevens geen conclusies getrokken worden over het risico op hartischemie.

⁴ Langetermijnonderzoeken laten een toegenomen incidentie van botfracturen zien bij met name vrouwelijke patiënten die rosiglitazon gebruikten. In een monotherapie-onderzoek was de incidentie van botfracturen bij vrouwen 9,3%, (2,7 patiënten per 100 patiëntenjaren). Bij metformine was deze incidentie 5,1% (1,5 patiënten per 100 patiëntenjaren) en bij glibenclamide 3,5% (1,3 patiënten per 100 patiëntenjaren).

In een andere lange-termijnonderzoek was een toegenomen incidentie van botfracturen bij mensen in de gecombineerde rosiglitazon groep vergeleken met de actieve controle groep [8,3% vs 5,3%, Risico ratio 1,57 (95% BI 1,26 - 1,97)]. Het risico op fracturen lijkt hoger te zijn in vrouwen ten opzichte van controle [11,5% vs 6,3%, Risico ratio 1,82 (95% BI 1,37 - 2,41)], dan in de mannen relatief ten opzichte van de controle [5,3% vs 4,3%, Risico ratio 1,23 (95% BI 0,85 - 1,77)]. Additionele gegevens zijn nodig om vast te stellen of er een verhoogt risico van fracturen bij mannen bestaat na een lange periode van follow-up.

De meeste fracturen werden gemeld in de armen en onderbenen (zie rubriek 4.4).

In dubbelblind klinisch onderzoek met rosiglitazon was de incidentie van ALT-verhogingen tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal vergelijkbaar met placebo (0,2%) en geringer dan die van de actieve vergelijkingsmedicatie (0,5% metformine/sulfonylureumderivaten). De incidentie van alle aan de lever en galwegen gerelateerde bijwerkingen was <1,5% in alle behandelingsgroepen en vergelijkbaar met placebo.

Post-marketing gegevens

Naast de bijwerkingen vastgesteld in klinisch onderzoek zijn in tabel 2 de bijwerkingen vermeld, die zijn vastgesteld bij gebruik van rosiglitazon na de registratie.

Tabel 2. De frequentie van bijwerkingen bepaald uit post-marketing gegevens met rosiglitazon

Bijwerking	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
snelle en excessieve gewichtstoename	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen (zie Huid- en onderhuidaandoeningen)	
anafylactische reactie	Zeer zelden
Oogaandoening	
maculair oedeem	Zelden
Hartaandoeningen	
congestief hartfalen/longoedeem	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
leverdisfunctie, primair gekenmerkt door verhoogde leverenzymen ⁵	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen (zie immuunsysteemaandoeningen)	
angio-oedeem	Zeer zelden
huidreacties (bijv. urticaria, pruritis, uitslag)	Zeer zelden

⁵Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld, in zeer zeldzame gevallen met een fatale afloop.

Metformine

Gegevens uit klinisch onderzoek en post-marketing gegevens

In tabel 3 worden de bijwerkingen weergegeven naar systeem/orgaanklasse en naar frequentie categorie. Frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de Productkenmerken van metformine in de EU.

Tabel 3. De frequentie van bijwerkingen bepaald uit post-marketing gegevens met metformine

Bijwerking	Frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
maagdarmsstelselsymptomen ⁶	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
lactatacidose	Zeer zelden
vitamine B12-deficiëntie ⁷	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
metaalachtige smaak	Vaak
Lever- en galaandoeningen	
leverfunctiestoornissen	Zeer zelden
hepatitis	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
urticaria	Zeer zelden
erytheem	Zeer zelden
pruritis	Zeer zelden

⁶Gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust komen zeer vaak voor. Deze klachten komen meestal in het begin van de behandeling voor en ze verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf.

⁷ Langetermijnbehandeling met metformine is in verband gebracht met een afname van de vitamine B12-absorptie; deze afname kan zeer zelden leiden tot klinisch significante vitamine B12-deficiëntie (bijv. megaloblastische anemie).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering van AVANDAMET beschikbaar.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar omtrent een overdosis van rosiglitazon bij de mens. In klinische studies met vrijwilligers werd rosiglitazon toegediend in een enkelvoudige orale dosis tot 20 mg en deze werd goed verdragen.

Een grote overdosis metformine (of bestaande risicofactoren voor lactatacidose) kan leiden tot lactatacidose; dit is een medisch noodgeval en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

In het geval van een overdosis wordt aanbevolen een passende ondersteunende behandeling te beginnen op geleide van de klinische toestand van de patiënt. De meest effectieve manier om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse; rosiglitazon bindt zich echter in hoge mate aan plasma-eiwitten en wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC code: A10BD03

AVANDAMET combineert twee antihyperglykemische middelen met complementaire werkingsmechanismen teneinde de glykemische controle van patiënten met type 2-diabetes te verbeteren: rosiglitazonmaleaat, een lid van de klasse der thiazolidinedionen, en metforminehydrochloride, een lid van de biguanideklasse. Thiazolidinedionen werken voornamelijk door het verminderen van de insulineresistentie en biguaniden door het verlagen van de endogene glucoseproductie door de lever.

Rosiglitazon

Rosiglitazon is een selectieve agonist van de PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) celkernreceptor en behoort tot de thiazolidinedionklasse van bloedglucoseverlagende middelen. Het verlaagt de bloedglucosewaarden door de resistentie voor insuline in het vetweefsel, de skeletspieren en de lever te verminderen.

De bloedglucoseverlagende werking van rosiglitazon is aangetoond in een aantal type 2-diabetes-diermodellen. Daarnaast houdt rosiglitazon de functie van de β -cellen intact, hetgeen zich manifesteerde in een toegenomen massa van de eilandjes van Langerhans en het gehalte aan insuline, en voorkwam rosiglitazon het optreden van hyperglykemie in type 2-diabetes diermodellen. Bij ratten en muizen bleek dat rosiglitazon noch de insulinesecretie van de pancreas stimuleerde, noch hypoglykemie induceerde. De voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) met een hoge affiniteit voor het oplosbare humane PPAR γ , vertoonde een relatief hoge potentie in een glucosetolerantie bepaling bij muizen met overgewicht. De klinische relevantie van deze waarneming is niet volledig opgehelderd.

In klinisch onderzoek treden de bloedglucoseverlagende effecten van rosiglitazon geleidelijk op met een duidelijke, bijna maximale verlaging van de nuchtere plasma glucose (FPG) circa 8 weken na aanvang van de behandeling. De verbeterde glykemische controle is geassocieerd met dalingen van zowel het nuchtere als het post-prandiale glucose.

Rosiglitazon werd geassocieerd met een gewichtstoename. In studies naar het mechanisme bleek de gewichtstoename voornamelijk veroorzaakt te worden door een toename in het onderhuidse vet, waarbij het viscerale en het intrahepatische vet afnam.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme verminderde rosiglitazon in combinatie met metformine de insulineresistentie en verbeterde het de functie van de β -cellen in de pancreas. Een verbeterde glykemische controle ging eveneens gepaard met significante verlagingen van de vrije vetzuren. Als gevolg van verschillende doch complementaire werkingsmechanismen, leidt een combinatiebehandeling van rosiglitazon met metformine tot additieve effecten op de glykemische controle bij type 2-diabetespatiënten.

In studies met een maximale duur van 3 jaar bewerkstelligt rosiglitazon in een één- of tweemaal daagse dosering in combinatietherapie met metformine een blijvende verbetering van de glykemische controle (FPG en HbA1c). Een meer uitgesproken bloedglucoseverlagend effect werd waargenomen bij patiënten met overgewicht. Een outcome studie met rosiglitazon is niet voltooid en derhalve zijn de langetermijnvoordelen die geassocieerd worden met een verbeterde instelling van de bloedglucosewaarden niet aangetoond.

Een gecontroleerde, vergelijkende klinische studie (dagelijks tot 8 mg rosiglitazon of dagelijks tot 2.000 mg metformine) met een duur van 24 weken werd uitgevoerd bij 197 kinderen (10-17 jaar) met type 2-diabetes. Alleen in de metforminegroep trad een statistisch significante verbetering op van de HbA1c, vergeleken met de uitgangswaarden. Er kon niet worden aangetoond dat rosiglitazon non-inferieur was ten opzichte van metformine. Na de behandeling met rosiglitazon werden er bij kinderen geen nieuwe aspecten met betrekking tot de veiligheid gevonden vergeleken met volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus. Er zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens op de langetermijn beschikbaar bij kinderen.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) was een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie met een behandelingsduur van 4-6 jaar (mediane duur van 4 jaar) waarin rosiglitazon in

doseringen van 4 tot 8 mg/dag werd vergeleken met metformine (500 tot 2.000 mg/dag) en glibenclamide (2,5 tot 15 mg/dag) bij 4.351 onbehandelde patiënten die recentelijk (≤ 3 jaar) waren gediagnosticeerd met type 2-diabetes. Behandeling met rosiglitazon verminderde significant het risico op falen van de monotherapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) met 63% vergeleken met glibenclamide (relatief risico 0,37, betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,45) en met 32% vergeleken met metformine (relatief risico 0,68, betrouwbaarheidsinterval 0,55-0,85) gedurende de duur van de studie (tot 72 maanden behandeling).

Dit vertaalde zich in een cumulatieve faalincidentie van de therapie van 10,3% voor de met rosiglitazon, 14,8% voor de met metformine en 23,3% voor de met glibenclamide behandelde patiënten. Van de patiënten in de rosiglitazongroep stopte 43% voortijdig, in de glibenclamidegroep 47% en in de metforminegroep 42%. Het staken van de therapie was om andere redenen dan door falen van de monotherapie. De gevolgen van deze bevindingen op de progressie van de ziekte of op micro- of macrovasculaire parameters werden niet vastgesteld (zie rubriek 4.8). De in deze studie waargenomen bijwerkingen waren in overeenstemming met het al bekende veiligheidsprofiel van de middelen, inclusief de continue gewichtstoename met rosiglitazon. Bij vrouwen werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij rosiglitazon (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De RECORD-studie (Rosiglitazon Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) was een groot (4.447 patiënten) open-label, prospectief, gecontroleerd onderzoek (gemiddelde follow-up 5,5 jaar) bij patiënten met type-2-diabetes met onvoldoende controle met metformine of sulfonyleureumderivaten. Deze patiënten waren gerandomiseerd naar add-on-behandeling met rosiglitazon of metformine of sulfonyleureumderivaten. De gemiddelde duur van diabetes bij deze patiënten was ongeveer 7 jaar. Het beslissende primaire eindpunt was cardiovasculaire hospitalisatie (waaronder hospitalisatie voor hartfalen) of cardiovasculair overlijden. De gemiddelde doses aan het einde van gerandomiseerde behandeling staan hieronder:

Gerandomiseerde behandeling†	Gemiddelde (SD) dosis aan het einde van gerandomiseerde behandeling
Rosiglitazon (SU of metformine)	6,7 (1,9) mg
sulfonyleureumderivaten (achtergrond metformine)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformine (achtergrond sulfonyleureumderivaten)	1.995,5 (682,6) mg

*vergelijkbare relatief effectieve doses (dat wil zeggen: ongeveer de helft van de maximale dosis) voor andere sulfonyleureumderivaten (glibenclamide and glicazide).

† patiënten die de toegewezen medicatie namen volgens de randomisatie in combinatie met de correcte achtergrondbehandeling en evalueerbare data.

Er is geen verschil gezien in het aantal toegewezen primaire eindpuntgebeurtenissen voor rosiglitazon (321/2220) versus actieve controlebehandeling (323/2227) (HR 0,99, BI 0,85-1,16). Hierdoor is het voorgedefinieerde non-inferioriteitscriterium van 1,20 (non-inferioriteit $p = 0,02$) gehaald. HR en BI voor de belangrijkste secundaire eindpunten waren: alle oorzaken overlijden (HR 0,86, BI 0,68-1,08), MACE (belangrijke bijwerkingen op cardiovasculair gebied, *Major Adverse Cardiac Events* - cardiovasculair overlijden, acuut myocardiinfarct, beroerte) (HR 0,93, BI 0,74-1,15), cardiovasculair overlijden (HR 0,84, BI 0,59-1,18), acuut myocardiinfarct (HR 1,14, BI 0,80-1,63) en beroerte (HR 0,72, BI 0,49-1,06). In een substudie na 18 maanden was add-on rosiglitazon duale therapie niet inferieur aan de combinatie van sulfonyleureumderivaten plus metformine om HbA1c te verlagen. In de finale 5-jaarsanalyse werd een gecorrigeerde gemiddelde verlaging t.o.v. baseline in HbA1c van 0,14% gezien bij patiënten met rosiglitazon toegevoegd aan metformine versus een toename van 0,17% bij patiënten bij wie sulfonyleureumderivaten waren toegevoegd aan metformine. Dit was tijdens de behandeling met gerandomiseerde duale combinatietherapie ($p < 0,0001$ voor het behandelverschil). Een aangepaste gemiddelde afname in HbA1c van 0,24% werd gezien bij patiënten die rosiglitazon toegevoegd kregen aan sulfonyleureumderivaten, versus een afname in HbA1c van 0,10% bij patiënten die metformine toegevoegd kregen aan sulfonyleureumderivaten ($p = 0,0083$ voor het behandelverschil).

Er was een significante toename in hartfalen (fataal en niet-fataal) (HR 2,10, BI 1,35-3,27) en botfracturen (Risico Ratio 1,57, BI 1,26-1,97) in rosiglitazonbevattende behandelingen in vergelijking met actieve controlebehandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.8). In totaal trokken 564 patiënten zich terug uit de cardiovasculaire follow-up, wat neerkomt op 12,3% van de rosiglitazonpatiënten en 13% van de controlepatiënten; dit komt overeen met een verlies van 7,2% patiëntjaren voor cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens de follow-up en 2,0% verloren patiëntjaren voor alle oorzaken overlijden tijdens de follow-up.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische werking en verlaagt zowel de basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt daarom geen hypoglykemie.

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door het matig verhogen van de insulinegevoeligheid en door verbetering van de perifere glucoseopname en het perifere glucosegebruik
- door vertraging van de absorptie van glucose in de darm

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor de therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDLc- en triglyceridenspiegels.

Het prospectieve, gerandomiseerde onderzoek UKPDS heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucosecontrole bij type 2-diabetes aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na het falen van alleen dieet, heeft aangetoond:

- een significante reductie van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,0023$), en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten en insuline in monotherapie (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,0034$)
- een significante reductie van het absolute risico op diabetes gerelateerde mortaliteit in de metforminegroep (7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$)
- een significante reductie van het absolute risico op totale mortaliteit in de metforminegroep (13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,011$) en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten en insuline in monotherapie (18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,021$)
- een significante reductie van het absolute risico op myocardinfarct in de metforminegroep (11 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (18 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,01$)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

AVANDAMET

Absorptie

Er is geen statistisch significant verschil gezien tussen de absorptiekenmerken van rosiglitazon en metformine uit de AVANDAMET tablet en die van de afzonderlijke rosiglitazonmaleaat en metforminehydrochloride tabletten.

Voedsel had geen effect op de AUC van rosiglitazon of metformine wanneer AVANDAMET werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. In de gevoede fase was de $C_{\max}$ lager (22% bij rosiglitazon en 15% bij metformine) en de $t_{\max}$ vertraagd (met ongeveer 1,5 uur bij rosiglitazon en 0,5 uur bij metformine). Dit voedsel-effect wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd.

De farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van AVANDAMET worden hieronder weergegeven.

Rosiglitazon

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van rosiglitazon na een orale dosis van 4 mg en 8 mg bedraagt ongeveer 99%. De piekplasmaconcentraties van rosiglitazon worden ongeveer 1 uur na een orale dosis bereikt. De plasmaconcentraties zijn ongeveer proportioneel met de dosis in het therapeutisch doseringsinterval.

Toediening van rosiglitazon met voedsel had geen verandering in de totale blootstelling (AUC) tot gevolg, echter ten opzichte van de toediening in nuchtere toestand werd een geringe verlaging van $C_{\max}$ (ongeveer 20-28%) en een vertraging in $t_{\max}$ (ongeveer 1,75 uur) waargenomen. Deze kleine veranderingen zijn klinisch niet relevant en derhalve hoeft rosiglitazon niet op een speciaal tijdstip ten opzichte van de maaltijd te worden ingenomen. De absorptie van rosiglitazon wordt niet beïnvloed door een afname van de zuurgraad in de maag.

Distributie

Het distributievolume van rosiglitazon bedraagt circa 14 l bij gezonde vrijwilligers. De plasma-eiwitbinding is hoog (circa 99,8%) en is niet afhankelijk van de concentratie of leeftijd. De eiwitbinding van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) is zeer hoog (>99,99%).

Metabolisme

Rosiglitazon wordt in hoge mate gemetaboliseerd, waardoor de oorspronkelijke verbinding niet onveranderd wordt uitgescheiden. De belangrijkste metaboliseroutes zijn N-demethylering en hydroxylering, gevolgd door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur. De bijdrage van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) aan de totale antidiabetische activiteit van rosiglitazon bij de mens is niet volledig opgehelderd en het kan niet worden uitgesloten dat de metaboliet kan bijdragen aan de activiteit. Echter, dit leidt tot geen bezorgdheid omtrent de veiligheid bij de doel- of specifieke populaties omdat een gestoorde leverfunctie als contra-indicatie geldt en er aan de fase III klinische studies een aanzienlijk aantal oudere patiënten en patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis heeft deelgenomen.

In vitro onderzoeken tonen aan dat rosiglitazon hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en slechts in geringe mate door CYP2C9.

Omdat er met rosiglitazon geen significante *in vitro* remming van CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A of 4A is waargenomen, is de kans gering dat significante metabolisme-gerelateerde interacties van substanties die door deze P450-enzymen worden gemetaboliseerd, optreden. *In vitro* had rosiglitazon een matig remmend effect op CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) en een laag remmend effect op CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (zie rubriek 4.5). Een *in vivo* interactiestudie met warfarine toonde aan dat rosiglitazon geen interactie geeft met CYP2C9 substraten *in vivo*.

Eliminatie

Totale plasmaklaring van rosiglitazon is ongeveer 3 l/uur en de uiteindelijke halfwaardetijd van rosiglitazon bedraagt ongeveer 3-4 uur. Er zijn geen aanwijzingen voor een onverwachte accumulatie van rosiglitazon na een eenmaal daagse of tweemaal daagse dosering. Rosiglitazon wordt voornamelijk -ongeveer tweederde van de dosis- via de urine uitgescheiden terwijl ongeveer 25% van de dosis via de feces wordt uitgescheiden. Geen onveranderd geneesmiddel wordt via de urine of de feces uitgescheiden. De uiteindelijke halfwaardetijd voor radioactiviteit was ongeveer 130 uur, hetgeen wijst op een zeer langzame eliminatie van metabolieten. Accumulatie van metabolieten in

plasma wordt verwacht na herhaalde doseringen, in bijzonder dat van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) waarvoor een 8-voudige accumulatie wordt verwacht.

Bijzondere groepen

Geslacht: uit de geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse bleek dat er geen uitgesproken verschillen waren in de farmacokinetiek van rosiglitazon tussen mannen en vrouwen.

Ouderen: uit de geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd geen significante invloed had op de farmacokinetiek van rosiglitazon.

Kinderen en adolescenten: de farmacokinetische populatieanalyse van 96 patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar en met een gewicht van 35 tot 178 kg suggereerde vergelijkbare gemiddelde CL/F bij kinderen en volwassenen. De individuele CL/F in de uit kinderen bestaande populatie lagen in dezelfde orde van grootte als de individuele gegevens van volwassenen. CL/F leek onafhankelijk te zijn van de leeftijd, maar nam toe met het gewicht in de uit kinderen bestaande populatie.

Gestoorde leverfunctie: bij levercirrose-patiënten met een matige gestoorde leverfunctie (Child-Pugh B), was de ongebonden $C_{\max}$ en AUC 2-3 maal zo hoog, als bij normale patiënten. De variabiliteit tussen patiënten was groot, met tussen de patiënten een 7-voudig verschil in ongebonden AUC.

Nierinsufficiëntie: er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van rosiglitazon bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij patiënten met een in het eindstadium bevindende nieraandoening die chronische dialyse ondergaan.

Metformine

Absorptie

Na orale toediening van metformine wordt de $t_{\max}$ in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metformine tablet is ongeveer 50-60% bij gezonde vrijwilligers. Na orale toediening werd 20-30% als niet geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet lineair is. Bij de gebruikelijke dosering en het gebruikelijke doseerschema worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt en deze zijn over het algemeen lager dan 1 µg/ml. Bij gecontroleerd klinisch onderzoek kwam de maximale metformine piekplasmaconcentratie ($C_{\max}$) niet boven de 4 µg/ml, zelfs niet bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekconcentratie in plasma met 40%, een vermindering van 25% van de AUC en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie in plasma geconstateerd. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is onbekend.

Distributie

De plasma eiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt opgenomen in erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten zijn zeer waarschijnlijk een secundair verdelingscompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume ligt tussen 63 en 276 liter.

Metabolisme

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is groter dan 400 ml/min, en dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de schijnbare uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie is de renale

klaring lager, evenredig met de creatinineklaring, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd en de metforminespiegels in het plasma worden verhoogd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen dierproeven uitgevoerd met de gecombineerde producten in AVANDAMET. De volgende gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die met rosiglitazon of metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Rosiglitazon

De bijwerkingen die in dierproeven werden waargenomen met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik waren de volgende: een toename van het plasmavolume vergezeld van een vermindering van de rode bloedcelparameters en een toename van het hartgewicht. Toenamen van het levergewicht, de plasma ALT-spiegel (alleen bij de hond) en het vetweefsel werden eveneens waargenomen. Soortgelijke effecten zijn bij andere thiazolidinedionen waargenomen.

In toxicologische voortplantingsstudies bij ratten ging de toediening van rosiglitazon gedurende de midden/late drachtperiode gepaard met foetale sterfte en een vertraagde foetale ontwikkeling. Daarnaast remde rosiglitazon de synthese van oestradiol en progesteron in de ovaria en verlaagde het de plasmaspiegels van deze hormonen, hetgeen resulteerde in effecten op de oestrus/menstruatiecyclus en de vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

In een diermodel voor 'familial adenomatous polyposis (FAP)', verhoogde een behandeling van rosiglitazon in een dosis die het 200-voudige was van de farmacologisch werkzame dosis, de tumormassa in de darm. De relevantie van deze waarneming is niet bekend. Echter, rosiglitazon bevorderde differentiatie en omkering van mutagene veranderingen in humane kankercellen van de dikke darm *in vitro*. Daarnaast was rosiglitazon niet genotoxisch in een reeks van *in vivo* en *in vitro* genotoxiciteitsstudies en was er geen aanwijzing voor dikke darm tumoren in levenslange studies met rosiglitazon bij 2 knaagdiersoorten.

Metformine

Uit nonklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doseringtoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

natrium zetmeelglycollaat
hypromellose (E464)
microkristallijne cellulose (E460)
lactosemonohydraat
povidon (E1201)
magnesiumstearaat

Filmcoating:

hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
macrogol
geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake blisterverpakkingen (PVC/PVdC/aluminium). Verpakkingen van 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) en 180 tabletten. Niet alle verpakkingen worden op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2003
Datum van hernieuwing: 20 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 4 mg rosiglitazon (als rosiglitazonmaleaat) en 1000 mg metforminehydrochloride (overeenkomend met 780 mg metformine vrije base).

Hulpstof

Elke tablet bevat lactose (ongeveer 23 mg)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze filmomhulde tabletten. Ze zijn gemerkt met “gsk” op een zijde en “4/1000” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AVANDAMET is bestemd voor behandeling van patiënten met Type 2 diabetes mellitus, vooral patiënten met overgewicht:

- bij wie, ondanks een behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine, de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht
- in orale tripeltherapie met een sulfonylureumderivaat bij patiënten met onvoldoende controle van de bloedglucosespiegel ondanks tweevoudige orale behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine en een sulfonylureumderivaat (zie rubriek 4.4)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor de verschillende doseringsschema's zijn AVANDAMET tabletten verkrijgbaar in meerdere, verschillende sterktes.

De gebruikelijke startdosering AVANDAMET is 4 mg/dag rosiglitazon plus 2.000 mg/dag metforminehydrochloride (totale dagelijkse dosering).

Rosiglitazon kan na 8 weken worden verhoogd tot 8 mg/dag als een betere regulering van de bloedglucosespiegel vereist is. De maximale aanbevolen dagelijkse dosering AVANDAMET is 8 mg rosiglitazon plus 2.000 mg metforminehydrochloride (totale dagelijkse dosering).

De totale dagelijkse dosering AVANDAMET moet worden verdeeld over twee doses.

Titratie van de dosering rosiglitazon (toegevoegd aan de optimale dosering metformine) kan overwogen worden voordat de patiënt naar AVANDAMET overschakelt.

Indien klinisch relevant, kan een directe overschakeling van metformine monotherapie naar AVANDAMET worden overwogen.

Door AVANDAMET met of net na de maaltijd in te nemen kunnen gastro-intestinale klachten die samenhangen met metformine worden verminderd.

Orale tripeltherapie (rosiglitazon, metformine en een sulfonyleureumderivaat) (zie rubriek 4.4)

- Patiënten op metformine en een sulfonyleureumderivaat: wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET gestart worden op 4 mg/dag rosiglitazon, waarbij de metforminedosering de dosering die al ingenomen wordt, vervangt. Verhoging van de rosiglitazoncomponent tot 8 mg/dag moet met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd, nadat een daarvoor bestemde klinische evaluatie heeft plaatsgevonden om het risico te bepalen dat de patiënt heeft op het ontwikkelen van bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie (zie rubrieken 4.4 en 4.8)
- nadat een daarvoor bestemde klinische evaluatie heeft plaatsgevonden bij patiënten ingesteld op orale tripeltherapie: wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET de doseringen rosiglitazon en metformine die al ingenomen worden, vervangen

Wanneer dat van toepassing is, kan AVANDAMET worden gebruikt om gelijktijdig rosiglitazon en metformine in een bestaande combinatie of tripeltherapie te vervangen, teneinde de behandeling te versimpelen.

Ouderen

Omdat metformine uitgescheiden wordt via de nier en oudere patiënten een neiging naar een verminderde nierfunctie hebben, dient de nierfunctie van oudere patiënten die AVANDAMET gebruiken regelmatig gevolgd te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

AVANDAMET dient niet te worden gebruikt bij patiënten met nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinineniveaus $> 135 \mu\text{mol/l}$ bij mannen en $> 110 \mu\text{mol/l}$ bij vrouwen en/of een creatinineklaring $< 70 \text{ ml/min}$ (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid beschikbaar over het gebruik van rosiglitazon bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar en daarom wordt het gebruik van AVANDAMET bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Gebruik van AVANDAMET is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor rosiglitazon, metforminehydrochloride of een van de hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (New York Heart Association (NYHA) stadium I tot IV)
- een Acuut Coronair Syndroom (onstabiele angina, NSTEMI en STEMI) (zie rubriek 4.4)
- acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of pulmonale disfunctie
 - recent hartinfarct
 - shock
- leverinsufficiëntie
- acute alcoholvergiftiging, alcoholisme (zie rubriek 4.4)
- diabetische ketoacidose of precoma diabeticum
- nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinineniveaus $> 135 \mu\text{mol/l}$ bij mannen en $> 110 \mu\text{mol/l}$ bij vrouwen en/of een creatinineklaring $< 70 \text{ ml/min}$ (zie rubriek 4.4)
- acute ziektes die de nierfunctie zouden kunnen veranderen, zoals:
 - uitdroging
 - ernstige infectie
 - shock
 - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactatacidose

Lactatacidose is een zeer zeldzame maar ernstige metabole complicatie die kan optreden door accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens andere risicofactoren te beoordelen, zoals slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnostiek:

Lactatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie gevolgd door een coma. De laboratoriumdiagnostiek laat een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel boven 5 mmol/l en een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaatratio zien. Bij verdenking op metabole acidose moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Nierfunctie

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, moet de serumcreatininewaarde regelmatig worden bepaald:

- minstens eenmaal per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee tot vier maal per jaar bij patiënten bij wie de creatininewaarde tegen de bovengrens zit en bij ouderen

Een afgenomen nierfunctie bij ouderen is frequent en asymptomatisch. Speciale zorg moet worden geboden in situaties waar nierfunctiestoornissen optreden, bijvoorbeeld bij de start van een antihypertensieve of diuretische therapie of wanneer behandeling met een NSAID gestart wordt.

Vochtretentie en hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, waardoor tekenen of symptomen van congestief hartfalen kunnen verergeren of worden uitgelokt. Rosiglitazon kan dosisafhankelijke vochtretentie veroorzaken. De mogelijke bijdrage van vochtretentie aan de gewichtstoename dient individueel te worden vastgesteld omdat zeer zelden een snelle en excessieve gewichtstoename als teken van vochtretentie is gerapporteerd. Alle patiënten, in het bijzonder diegenen die gelijktijdig insuline maar ook sulfonyleureumderivaattherapie krijgen, diegenen die een risico op hartfalen hebben en diegenen met een verminderde cardiale reserve, dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie, waaronder gewichtstoename en hartfalen. AVANDAMET dient te worden gestopt als een verslechtering van de hartfunctie optreedt.

Het gebruik van AVANDAMET in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline kan in verband worden gebracht met een toegenomen risico op vochtretentie en hartfalen (zie rubriek 4.8). Bij de beslissing om met AVANDAMET te starten in combinatie met een sulfonyleureumderivaat dienen alternatieve therapieën overwogen te worden. Een meer frequente controle van de patiënt wordt aanbevolen indien AVANDAMET wordt gebruikt in een combinatie, in het bijzonder met insuline, maar ook met een sulfonyleureumderivaat.

Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen; oedeem en hartfalen werden ook vaker waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een milde of matige vorm van nierfalen. Er moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten ouder dan 75 jaar, vanwege de beperkte ervaring in deze patiëntgroep. Omdat NSAID's, insuline en rosiglitazon alle in verband worden gebracht met vochtretentie, kan bij gelijktijdig gebruik de kans op oedeem toenemen.

Combinatie met insuline

Een toegenomen incidentie van hartfalen is waargenomen in klinische studies bij gebruik van rosiglitazon in combinatie met insuline. Insuline en rosiglitazon worden beiden geassocieerd met vochtretentie, gelijktijdige toediening kan het risico van oedeem verhogen en zou het risico op

ischemisch hartfalen kunnen verhogen. Insuline mag alleen worden toegevoegd aan bestaande rosiglitazontherapie in uitzonderlijke gevallen en onder strikte supervisie.

Myocardischemie

Uit een retrospectieve analyse van gegevens uit 42 samengevoegde klinische kortetermijnonderzoeken is gebleken dat behandeling met rosiglitazon mogelijk geassocieerd is met een verhoogd risico op ischemische hartaandoeningen. Echter, het totaal van de beschikbare gegevens over het risico op ischemische hartaandoeningen is niet conclusief (zie rubriek 4.8).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar uit klinische studies bij patiënten met ischemische hartziekten en/of perifere arteriële aandoeningen. Als voorzorgsmaatregel wordt het gebruik van rosiglitazon daarom niet aanbevolen bij deze patiënten. Dit geldt vooral voor patiënten met symptomen van myocardischemie.

Acuut Coronair Syndroom (ACS)

Patiënten die een ACS ondervinden zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies met rosiglitazon. Gezien de mogelijkheid dat deze patiënten hartfalen kunnen ontwikkelen, moet daarom niet met rosiglitazon gestart worden bij patiënten met een acute coronaire aandoening. Tevens moet de behandeling met rosiglitazon worden afgebroken gedurende de acute fase (zie rubriek 4.3).

Monitoren van de leverfunctie

In zeldzame gevallen is hepatocellulaire disfunctie gedurende post-marketing ervaring gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Er is beperkte ervaring opgedaan met rosiglitazon bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden ($ALT > 2,5$ maal de bovengrens van normaal). Bij alle patiënten moeten daarom de leverenzymen worden gecontroleerd voordat de behandeling met AVANDAMET wordt begonnen en daarna van tijd tot tijd op basis van klinisch oordeel. Een behandeling met AVANDAMET dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde basis leverenzymwaarden (ALT-verhoging van meer dan 2,5 maal de bovengrens van normaal) of bij elke andere aanwijzing van een leveraandoening. Indien tijdens een behandeling met AVANDAMET de ALT-waarden tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal zijn gestegen, moeten de leverenzymenspiegels zo spoedig mogelijk opnieuw worden bepaald. Indien de ALT-waarden meer dan driemaal de bovengrens van normaal blijven, dient de behandeling te worden gestaakt. Indien de patiënt symptomen gaat vertonen die op een leverfunctiestoornis duiden, waaronder onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia en/of donkere urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. In afwachting van de uitslag van de laboratoriumbepalingen, dient de beslissing om de behandeling met AVANDAMET bij de patiënt al dan niet voort te zetten, plaats te vinden op geleide van een klinische beoordeling. Indien geelzucht wordt geconstateerd, dient de behandeling te worden stopgezet.

Oogaandoening

Postmarketing rapporten van startend of verslechterend maculair oedeem met verminderde visuele scherpte zijn gerapporteerd met thiazolidinedionen waaronder rosiglitazon. Veel van deze patiënten meldden ook gelijktijdig optreden van perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er een directe associatie tussen rosiglitazon en maculair oedeem bestaat, maar voorschrijvers moeten alert zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem als patiënten verstoringen in visuele scherpte melden en een verwijzing naar een oogarts moet worden overwogen.

Gewichtstoename

In klinische studies met rosiglitazon is dosisafhankelijke gewichtstoename geconstateerd; deze gewichtstoename was groter wanneer rosiglitazon in combinatie met insuline werd gebruikt. Het gewicht dient daarom goed te worden gecontroleerd, omdat gewichtstoename veroorzaakt kan worden door vochtretentie. Deze vochtretentie kan weer geassocieerd zijn met hartfalen.

Anemie

Een behandeling met rosiglitazon wordt in verband gebracht met een dosisafhankelijke afname van de hemoglobinewaarden. Bij patiënten die voor het begin van de behandeling lage hemoglobinewaarden hebben, bestaat een verhoogde kans op anemie tijdens de behandeling met rosiglitazon.

Hypoglykemie

Patiënten die behandeld worden met AVANDAMET in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline, lopen mogelijk risico op dosisafhankelijke hypoglykemie. Een intensievere controle van de patiënt en een verlaging van de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Chirurgische ingrepen

Omdat AVANDAMET metforminehydrochloride bevat, dient de behandeling 48 uur voor electieve chirurgie onder algehele anesthesie te worden onderbroken en dient deze niet eerder dan 48 uur daarna te worden hervat.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen. Vanwege het actieve bestanddeel metformine dient AVANDAMET daarom voor of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie is onderzocht en normaal is bevonden (zie rubriek 4.5).

Botafwijkingen

In langetermijnonderzoeken werd een toegenomen incidentie van botfracturen waargenomen bij met name vrouwelijke patiënten die rosiglitazon gebruikten (zie rubriek 4.8). De meeste breuken kwamen voor in de armen en onderbenen. Deze toegenomen incidentie werd bij vrouwen waargenomen na het eerste jaar behandeling en hield tijdens langdurige behandeling aan.

Het risico op fracturen dient te worden afgewogen bij de behandeling van patiënten met rosiglitazon, in het bijzonder bij vrouwelijke patiënten.

Andere voorzorgen

Gedurende klinisch onderzoek hebben premenopauzale vrouwen rosiglitazon ontvangen. Hoewel in pre-klinische studies (zie rubriek 5.3) invloed op de hormonale balans is gezien, zijn er geen significante bijwerkingen waargenomen met betrekking tot menstruatiestoornissen. Als gevolg van het verbeteren van de insulinegevoeligheid kan hervatting van de ovulatie optreden bij patiënten die anovulatoir zijn door insulineresistentie. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het zwangerschapsrisico (zie rubriek 4.6).

AVANDAMET moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik van CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) of -induceerders (bijvoorbeeld rifampicine), vanwege het effect op de farmacokinetiek van rosiglitazon (zie rubriek 4.5). Bovendien moet AVANDAMET met voorzichtigheid gebruikt worden bij gelijktijdig gebruik met katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden (bijvoorbeeld cimetidine), vanwege het effect op de farmacokinetiek van metformine (zie rubriek 4.5). De bloedglucosespiegel moet nauwgezet gevolgd worden. Een aanpassing van de dosering van AVANDAMET binnen het aanbevolen schema, of veranderingen in de behandeling van diabetes moeten in overweging worden genomen.

Alle patiënten moeten doorgaan met hun dieet met regelmatige verdeling van de koolhydraatopname over de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun energie-arme dieet voort te zetten.

De gebruikelijke laboratoriumtesten voor het controleren op diabetes dienen regelmatig te worden uitgevoerd.

AVANDAMET tabletten bevatten lactose en dienen daarom niet te worden toegediend aan patiënten met één van de volgende, zeldzame, erfelijke aandoeningen: galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies voor AVANDAMET uitgevoerd, maar het gelijktijdig gebruik van de actieve bestanddelen bij patiënten in klinisch onderzoek en wijdverbreid klinisch gebruik heeft

niet geleid tot enige onverwachte interactie. De volgende passages geven de voor de afzonderlijke actieve bestanddelen (rosiglitazon en metformine) beschikbare informatie weer.

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholvergiftiging (met name in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de metforminecomponent van AVANDAMET (zie rubriek 4.4). Consumptie van alcohol en alcoholbevattende geneesmiddelen moeten vermeden worden.

Katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen een interactie met metformine geven door competitie voor gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. Een onderzoek dat is uitgevoerd bij zeven normale gezonde vrijwilligers, liet zien dat 400 mg cimetidine, tweemaal daags toegediend, de systemische blootstelling van metformine verhoogde (AUC) met 50% en de C_{max} met 81%. Daarom moeten het nauwgezet volgen van de bloedglucosespiegel, een dosisaanpassing van AVANDAMET binnen het aanbevolen schema en veranderingen in de behandeling van diabetes overwogen worden, wanneer katione geneesmiddelen die door renale tubulaire secretie worden uitgescheiden, gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

In vitro studies tonen aan dat rosiglitazon hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en slechts in geringe mate via CYP2C9.

Gelijktijdig toedienen van rosiglitazon met gemfibrozil (een CYP2C8-remmer) resulteerde in een tweevoudige verhoging van de plasmaconcentratie van rosiglitazon. Omdat er een mogelijke toename is van het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen, kan een verlaging van de dosering van rosiglitazon nodig zijn. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig toedienen van rosiglitazon met rifampicine (een CYP2C8-induceerder) resulteerde in een afname van 66% van de plasmaconcentratie van rosiglitazon. Het kan niet worden uitgesloten dat andere induceerders (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) ook een effect hebben op de blootstelling aan rosiglitazon. Het kan nodig zijn de dosering van rosiglitazon te verhogen. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante interacties met CYP2C9-substraten of -remmers worden niet verwacht.

Gelijktijdig gebruik van rosiglitazon met de orale antidiabetica, glibenclamide en acarbose had geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interacties tot gevolg.

Klinisch relevante interacties met digoxine, het CYP2C9-substraat warfarine, de CYP3A4-substraten nifedipine, ethinyloestradiol en norethisteron werden niet waargenomen na gelijktijdige toediening van rosiglitazon.

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot nierfalen, resulterend in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Metformine dient voor of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie is onderzocht en normaal is bevonden.

Combinatie die speciale voorzorgsmaatregelen vereist

Glucocorticosteroïden (toegediend via systemische en lokale weg), bèta-2-agonisten en diuretica hebben intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosespiegel moet vaker gemeten worden, speciaal bij aanvang van de behandeling. Indien nodig dient de dosering van het antihyperglykemische geneesmiddel aangepast te worden gedurende de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

ACE-inhibitoren kunnen de bloedglucosespiegels doen dalen. Indien nodig moet de dosis van antihyperglykemische geneesmiddelen worden aangepast gedurende de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Voor AVANDAMET zijn geen preklinische of klinische gegevens van zwangerschap of borstvoeding onder blootstelling beschikbaar.

Er is gemeld dat rosiglitazon de menselijke placenta passeert en dat het in foetaal weefsel detecteerbaar is. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van rosiglitazon bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Derhalve dient AVANDAMET niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Als een patiënt zwanger wenst te raken, of zwanger blijkt te zijn, moet de behandeling met AVANDAMET worden stopgezet tenzij het beoogde voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus overstijgt.

Zowel rosiglitazon als metformine zijn aangetoond in de melk van proefdieren. Het is niet bekend of borstvoeding zal leiden tot een blootstelling van de zuigeling aan het geneesmiddel. Rosiglitazon dient daarom niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

AVANDAMET heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder aangegeven voor elk van de bestanddelen van AVANDAMET. Een bijwerking wordt alleen aangegeven voor de vaste dosiscombinatie als deze niet gezien is in een van de bestanddelen van AVANDAMET of als deze is opgetreden in een hogere frequentie dan voor een bestanddeel wordt aangegeven.

De bijwerkingen bij elk behandelingschema worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosering rosiglitazon. De frequentie categorieën betreffen geen andere factoren zoals een variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en patiëntkenmerken op uitgangsniveau. Bijwerkingenfrequentie categorieën toegewezen op basis van ervaring in klinisch onderzoek geven niet altijd de frequentie van de bijwerkingen weer die optreden tijdens de normale klinische praktijk. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100 < 1/10$), soms ($\geq 1.000 < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$, inclusief geïsoleerde meldingen).

AVANDAMET

Gegevens uit dubbelblind onderzoek bevestigen, dat het veiligheidsprofiel van gelijktijdig gebruikt rosiglitazon en metformine vergelijkbaar is met dat van het gecombineerde bijwerkingenprofiel van de twee geneesmiddelen. De gegevens van AVANDAMET zijn eveneens consistent met dit gecombineerde bijwerkingenprofiel.

Gegevens uit klinisch onderzoek (toevoeging van insuline aan ingestelde AVANDAMET therapie)

In een enkelvoudig onderzoek (n=322) waarin insuline werd toegevoegd bij patiënten die waren ingesteld op AVANDAMET, werden geen nieuwe bijwerkingen waargenomen naast de bijwerkingen die al waren vastgesteld voor AVANDAMET of voor rosiglitazon combinatietherapieën.

Echter, het risico op zowel vochtgerelateerde bijwerkingen als hypoglykemie is toegenomen als AVANDAMET wordt gebruikt in combinatie met insuline.

Rosiglitazon

Gegevens uit klinisch onderzoek

De bijwerkingen voor elk behandelingschema worden hieronder aangegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosering rosiglitazon. De frequentie categorieën betreffen geen andere factoren zoals een variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en patiëntkenmerken op uitgangsniveau.

In tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gevonden in klinisch onderzoeken van meer dan 5.000 met rosiglitazon behandelde patiënten. Binnen elke systeemorgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd in de tabel naar afnemende frequentie voor het rosiglitazon monotherapie behandelingschema. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. De frequentie van de bijwerkingen bepaald op basis van gegevens uit klinisch onderzoek met rosiglitazon

Bijwerking	Frequentie van de bijwerking naar behandelingschema		
	Rosiglitazon monotherapie	Rosiglitazon met metformine	Rosiglitazon met metformine en sulfonylurea
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
anemie	Vaak	Vaak	Vaak
granulocytopenie			Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
hypercholesterolemie ¹	Vaak	Vaak	Vaak
hypertriglyceridemie	Vaak		
hyperlipemie	Vaak	Vaak	Vaak
gewichtstoename	Vaak	Vaak	Vaak
verhoogde eetlust	Vaak		
hypoglykemie		Vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
duizeligheid*		Vaak	
hoofdpijn*			Vaak
Hartaandoeningen			
hartfalen ²		Vaak	Vaak
hartischemie ^{3*}	Vaak	Vaak	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen			
constipatie	Vaak	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
botfracturen ⁴	Vaak	Vaak	
myalgie*			Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
oedeem	Vaak	Vaak	Zeer vaak

*De frequentie categorie voor de achtergrondincidentie van deze voorvallen, zoals vastgesteld op basis van placebogroepgegevens uit klinisch onderzoek, is 'vaak'.

¹ Hypercholesterolemie werd gemeld bij tot 5,3% van de patiënten behandeld met rosiglitazon (monotherapie, combinatie- of orale tripeltherapie). De verhoogde spiegels van totaal cholesterol gingen gepaard met een stijging van zowel de LDLc als de HDLc, maar de verhouding totaal

cholesterol: HDLc was onveranderd of verbeterd in langetermijnonderzoek. Over het geheel genomen waren deze stijgingen licht tot matig en meestal was het niet nodig de behandeling te stoppen.

² Een toegenomen incidentie van hartfalen werd waargenomen toen rosiglitazon werd toegevoegd aan een behandeling met een sulfonylureumderivaat (ofwel in combinatietherapie ofwel in tripeltherapie). Het voorkomen van hartfalen leek hoger met 8 mg rosiglitazon dan met 4 mg rosiglitazon (totale dagelijkse dosis). De incidentie van hartfalen bij orale tripeltherapie was 1,4% in de dubbelblinde hoofdstudie, ten opzichte van 0,4% voor een combinatietherapie van metformine plus een sulfonylureumderivaat.

Hartfalen in een combinatie met insuline (rosiglitazon toegevoegd aan een ingestelde insulinetherapie) kwam in 2,4% van de gevallen voor, vergeleken met 1,1% bij een therapie met alleen insuline. In een placebogecontroleerd, één jaar durend onderzoek bij patiënten met congestief hartfalen, NYHA- klasse I-II, trad verergering of mogelijke verergering op van het hartfalen bij 6,4% van de patiënten die met rosiglitazon behandeld waren, in vergelijking met 3,5% in de placebogroep.

³ In een retrospectieve analyse van de gepoolde gegevens uit 42 kortdurende klinische studies was de totale incidentie van voorvallen die kenmerkend in verband werden gebracht met hartischemie hoger voor behandelingschema's met rosiglitazon, namelijk 2,00%, vergeleken met een incidentie van 1,53% voor de gecombineerde actieve en placebo behandelingschema's [hazardratio (HR) 1,30 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,004 - 1,69)]. Dit risico was vergroot wanneer rosiglitazon werd gegeven aan patiënten die waren ingesteld op insuline en aan patiënten waarvan bekend was dat ze aan een ischemische hartaandoening leden en die daarvoor werden behandeld met nitraten.

In een aanvulling op deze retrospectieve analyse met daarin nog 10 extra onderzoeken die voldeden aan de inclusiecriteria, maar die niet beschikbaar waren ten tijde van de originele analyse, was de totale incidentie van gebeurtenissen die kenmerkend samenhangen met hartischemie niet statistisch verschillend bij behandelingschema's met rosiglitazon (2,21%) ten opzichte van gecombineerde actieve en placebo behandelingschema's (2,08% [HR 1,098; 95% BI 0,809-1,354]). In een prospectief cardiovasculaire uitkomstenonderzoek (gemiddelde opvolging 5,5 jaar), waren de primaire eindpunten van cardiovasculair overlijden of hospitalisatie vergelijkbaar tussen rosiglitazon en actieve behandelingschema's [HR 0,99; 95% BI 0,85-1,16].

In twee andere langetermijn-, prospectieve, gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoeken (9.620 patiënten, studieduur > 3 jaar voor elke studie), waarbij rosiglitazon werd vergeleken met enkele andere geregistreerde orale geneesmiddelen tegen diabetes mellitus of met placebo, kon het mogelijke risico op hartischemie noch bevestigd noch uitgesloten worden. In totaliteit kunnen uit de beschikbare gegevens geen conclusies getrokken worden over het risico op hartischemie.

⁴ Langetermijnonderzoeken laten een toegenomen incidentie van botfracturen zien bij vrouwelijke patiënten die rosiglitazon gebruikten. In een monotherapie-onderzoek was de incidentie van botfracturen bij vrouwen 9,3%, (2,7 patiënten per 100 patiëntenjaren). Bij metformine was deze incidentie 5,1% (1,5 patiënten per 100 patiëntenjaren) en bij glibenclamide 3,5% (1,3 patiënten per 100 patiëntenjaren). In een andere lange-termijnonderzoek was een toegenomen incidentie van botfracturen bij mensen in de gecombineerde rosiglitazon groep vergeleken met de actieve controle groep [8,3% vs 5,3%, Risico ratio 1,57 (95% BI 1,26 - 1,97)]. Het risico op fracturen lijkt hoger te zijn in vrouwen ten opzichte van controle [11,5% vs 6,3%, Risico ratio 1,82 (95% BI 1,37 - 2,41)], dan in de mannen relatief ten opzichte van de controle [5,3% vs 4,3%, Risico ratio 1,23 (95% BI 0,85 - 1,77)]. Additionele gegevens zijn nodig om vast te stellen of er een verhoogt risico van fracturen bij mannen bestaat na een lange periode van follow-up.

De meeste fracturen werden gemeld in de armen en onderbenen (zie rubriek 4.4).

In dubbelblind klinisch onderzoek met rosiglitazon was de incidentie van ALT-verhogingen tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal vergelijkbaar met placebo (0,2%) en geringer dan die van de actieve vergelijkingsmedicatie (0,5% metformine/sulfonylureumderivaten). De incidentie van alle aan de lever en galwegen gerelateerde bijwerkingen was <1,5% in alle behandelingsgroepen en vergelijkbaar met placebo.

Post-marketing gegevens

Naast de bijwerkingen vastgesteld in klinisch onderzoek zijn in tabel 2 de bijwerkingen vermeld, die zijn vastgesteld bij gebruik van rosiglitazon na de registratie.

Tabel 2. De frequentie van bijwerkingen bepaald uit post-marketing gegevens met rosiglitazon

Bijwerking	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
snelle en excessieve gewichtstoename	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen (zie Huid- en onderhuidaandoeningen)	
anafylactische reactie	Zeer zelden
Oogaandoening	
maculair oedeem	Zelden
Hartaandoeningen	
congestief hartfalen/longoedeem	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
leverdisfunctie, primair gekenmerkt door verhoogde leverenzymen ⁵	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen (zie immuunsysteemaandoeningen)	
angio-oedeem	Zeer zelden
huidreacties (bijv. urticaria, pruritis, uitslag)	Zeer zelden

⁵Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld, in zeer zeldzame gevallen met een fatale afloop.

Metformine

Gegevens uit klinisch onderzoek en post-marketing gegevens

In tabel 3 worden de bijwerkingen weergegeven naar systeem/orgaanklasse en naar frequentie categorie. Frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de Productkenmerken van metformine in de EU.

Tabel 3. De frequentie van bijwerkingen bepaald uit post-marketing gegevens met metformine

Bijwerking	Frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
maagdarmsstelselsymptomen ⁶	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
lactatacidose	Zeer zelden
vitamine B12-deficiëntie ⁷	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
metaalachtige smaak	Vaak
Lever- en galaandoeningen	
leverfunctiestoornissen	Zeer zelden
hepatitis	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
urticaria	Zeer zelden
erytheem	Zeer zelden
pruritis	Zeer zelden

⁶Gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust komen zeer vaak voor. Deze klachten komen meestal in het begin van de behandeling voor en ze verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf.

⁷ Langetermijnbehandeling met metformine is in verband gebracht met een afname van de vitamine B12-absorptie; deze afname kan zeer zelden leiden tot klinisch significante vitamine B12-deficiëntie (bijv. megaloblastische anemie).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering van AVANDAMET beschikbaar.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar omtrent een overdosis van rosiglitazon bij de mens. In klinische studies met vrijwilligers werd rosiglitazon toegediend in een enkelvoudige orale dosis tot 20 mg en deze werd goed verdragen.

Een grote overdosis metformine (of bestaande risicofactoren voor lactatacidose) kan leiden tot lactatacidose; dit is een medisch noodgeval en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

In het geval van een overdosis wordt aanbevolen een passende ondersteunende behandeling te beginnen op geleide van de klinische toestand van de patiënt. De meest effectieve manier om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse; rosiglitazon bindt zich echter in hoge mate aan plasma-eiwitten en wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC code: A10BD03

AVANDAMET combineert twee antihyperglykemische middelen met complementaire werkingsmechanismen teneinde de glykemische controle van patiënten met type 2-diabetes te verbeteren: rosiglitazonmaleaat, een lid van de klasse der thiazolidinedionen, en metforminehydrochloride, een lid van de biguanideklasse. Thiazolidinedionen werken voornamelijk door het verminderen van de insulineresistentie en biguaniden door het verlagen van de endogene glucoseproductie door de lever.

Rosiglitazon

Rosiglitazon is een selectieve agonist van de PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) celkernreceptor en behoort tot de thiazolidinedionklasse van bloedglucoseverlagende middelen. Het verlaagt de bloedglucosewaarden door de resistentie voor insuline in het vetweefsel, de skeletspieren en de lever te verminderen.

De bloedglucoseverlagende werking van rosiglitazon is aangetoond in een aantal type 2-diabetes-diermodellen. Daarnaast houdt rosiglitazon de functie van de β -cellen intact, hetgeen zich manifesteerde in een toegenomen massa van de eilandjes van Langerhans en het gehalte aan insuline, en voorkwam rosiglitazon het optreden van hyperglykemie in type 2-diabetes diermodellen. Bij ratten en muizen bleek dat rosiglitazon noch de insulinesecretie van de pancreas stimuleerde, noch hypoglykemie induceerde. De voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) met een hoge affiniteit voor het oplosbare humane PPAR γ , vertoonde een relatief hoge potentie in een glucosetolerantie bepaling bij muizen met overgewicht. De klinische relevantie van deze waarneming is niet volledig opgehelderd.

In klinisch onderzoek treden de bloedglucoseverlagende effecten van rosiglitazon geleidelijk op met een duidelijke, bijna maximale verlaging van de nuchtere plasma glucose (FPG) circa 8 weken na aanvang van de behandeling. De verbeterde glykemische controle is geassocieerd met dalingen van zowel het nuchtere als het postprandiale glucose.

Rosiglitazon werd geassocieerd met een gewichtstoename. In studies naar het mechanisme bleek de gewichtstoename voornamelijk veroorzaakt te worden door een toename in het onderhuidse vet, waarbij het viscerale en het intrahepatische vet afnam.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme verminderde rosiglitazon in combinatie met metformine de insulineresistentie en verbeterde het de functie van de β -cellen in de pancreas. Een verbeterde glykemische controle ging eveneens gepaard met significante verlagingen van de vrije vetzuren. Als gevolg van verschillende doch complementaire werkingsmechanismen, leidt een combinatiebehandeling van rosiglitazon met metformine tot additieve effecten op de glykemische controle bij type 2-diabetespatiënten.

In studies met een maximale duur van 3 jaar bewerkstelligt rosiglitazon in een één- of tweemaal daagse dosering in combinatietherapie met metformine een blijvende verbetering van de glykemische controle (FPG en HbA1c). Een meer uitgesproken glucoseverlagend effect werd waargenomen bij patiënten met overgewicht. Een outcome studie met rosiglitazon is niet voltooid en derhalve zijn de langetermijnvoordelen die geassocieerd worden met een verbeterde instelling van de bloedglucosewaarden niet aangetoond.

Een gecontroleerde, vergelijkende klinische studie (dagelijks tot 8 mg rosiglitazon of dagelijks tot 2.000 mg metformine) met een duur van 24 weken werd uitgevoerd bij 197 kinderen (10-17 jaar) met type 2-diabetes. Alleen in de metforminegroep trad een statistisch significante verbetering op van HbA1c, vergeleken met de uitgangswaarden. Er kon niet worden aangetoond dat rosiglitazon non-inferieur was ten opzichte van metformine. Na behandeling met rosiglitazon werden er bij kinderen geen nieuwe aspecten met betrekking tot de veiligheid gevonden, vergeleken met volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus. Er zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens op de langetermijn beschikbaar bij kinderen.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) was een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie met een behandelingsduur van 4-6 jaar (mediane duur van 4 jaar) waarin rosiglitazon in

doseringen van 4 tot 8 mg/dag werd vergeleken met metformine (500 tot 2.000 mg/dag) en glibenclamide (2,5 tot 15 mg/dag) bij 4.351 onbehandelde patiënten die recentelijk (≤ 3 jaar) waren gediagnosticeerd met type 2-diabetes. Behandeling met rosiglitazon verminderde significant het risico op falen van de monotherapie (FPG $> 10,0$ mmol/l) met 63% vergeleken met glibenclamide (relatief risico 0,37, betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,45) en met 32% vergeleken met metformine (relatief risico 0,68, betrouwbaarheidsinterval 0,55-0,85) gedurende de duur van de studie (tot 72 maanden behandeling).

Dit vertaalde zich in een cumulatieve faalincidentie van de therapie van 10,3% voor de met rosiglitazon, 14,8% voor de met metformine en 23,3% voor de met glibenclamide behandelde patiënten. Van de patiënten in de rosiglitazongroep stopte 43% voortijdig, in de glibenclamidegroep 47% en in de metforminegroep 42%. Het staken van de therapie was om andere redenen dan door falen van de monotherapie. De gevolgen van deze bevindingen op de progressie van de ziekte of op micro- of macrovasculaire parameters werden niet vastgesteld (zie rubriek 4.8). De in deze studie waargenomen bijwerkingen waren in overeenstemming met het al bekende veiligheidsprofiel van de middelen, inclusief de continue gewichtstoename met rosiglitazon. Bij vrouwen werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij rosiglitazon (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De RECORD-studie (Rosiglitazon Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) was een groot (4.447 patiënten) open-label, prospectief, gecontroleerd onderzoek (gemiddelde follow-up 5,5 jaar) bij patiënten met type-2-diabetes met onvoldoende controle met metformine of sulfonyleureumderivaten. Deze patiënten waren gerandomiseerd naar add-on-behandeling met rosiglitazon of metformine of sulfonyleureumderivaten. De gemiddelde duur van diabetes bij deze patiënten was ongeveer 7 jaar. Het beslissende primaire eindpunt was cardiovasculaire hospitalisatie (waaronder hospitalisatie voor hartfalen) of cardiovasculair overlijden. De gemiddelde doses aan het einde van gerandomiseerde behandeling staan hieronder:

Gerandomiseerde behandeling†	Gemiddelde (SD) dosis aan het einde van gerandomiseerde behandeling
Rosiglitazon (SU of metformine)	6,7 (1,9) mg
sulfonyleureumderivaten (achtergrond metformine)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformine (achtergrond sulfonyleureumderivaten)	1.995,5 (682,6) mg

*vergelijkbare relatief effectieve doses (dat wil zeggen: ongeveer de helft van de maximale dosis) voor andere sulfonyleureumderivaten (glibenclamide and glicazide).

† patiënten die de toegewezen medicatie namen volgens de randomisatie in combinatie met de correcte achtergrondbehandeling en evalueerbare data.

Er is geen verschil gezien in het aantal toegewezen primaire eindpuntgebeurtenissen voor rosiglitazon (321/2220) versus actieve controlebehandeling (323/2227) (HR 0,99, BI 0,85-1,16). Hierdoor is het voorgedefinieerde non-inferioriteitscriterium van 1,20 (non-inferioriteit $p = 0,02$) gehaald. HR en BI voor de belangrijkste secundaire eindpunten waren: alle oorzaken overlijden (HR 0,86, BI 0,68-1,08), MACE (belangrijke bijwerkingen op cardiovasculair gebied, *Major Adverse Cardiac Events* - cardiovasculair overlijden, acuut myocardiinfarct, beroerte) (HR 0,93, BI 0,74-1,15), cardiovasculair overlijden (HR 0,84, BI 0,59-1,18), acuut myocardiinfarct (HR 1,14, BI 0,80-1,63) en beroerte (HR 0,72, BI 0,49-1,06). In een substudie na 18 maanden was add-on rosiglitazon duale therapie niet inferieur aan de combinatie van sulfonyleureumderivaten plus metformine om HbA1c te verlagen. In de finale 5-jaarsanalyse werd een gecorrigeerde gemiddelde verlaging t.o.v. baseline in HbA1c van 0,14% gezien bij patiënten met rosiglitazon toegevoegd aan metformine versus een toename van 0,17% bij patiënten bij wie sulfonyleureumderivaten waren toegevoegd aan metformine. Dit was tijdens de behandeling met gerandomiseerde duale combinatietherapie ($p < 0,0001$ voor het behandelverschil). Een aangepaste gemiddelde afname in HbA1c van 0,24% werd gezien bij patiënten die rosiglitazon toegevoegd kregen aan sulfonyleureumderivaten, versus een afname in HbA1c van 0,10% bij patiënten die metformine toegevoegd kregen aan sulfonyleureumderivaten, ($p = 0,0083$ voor het behandelverschil).

Er was een significante toename in hartfalen (fataal en niet-fataal) (HR 2,10, BI 1,35-3,27) en botfracturen (Risico Ratio 1,57, BI 1,26-1,97) in rosiglitazonbevattende behandelingen in vergelijking met actieve controlebehandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.8). In totaal trokken 564 patiënten zich terug uit de cardiovasculaire follow-up, wat neerkomt op 12,3% van de rosiglitazonpatiënten en 13% van de controlepatiënten; dit komt overeen met een verlies van 7,2% patiëntjaren voor cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens de follow-up en 2,0% patiëntjaren verloren voor alle oorzaken overlijden tijdens de follow-up.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische werking en verlaagt zowel de basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt daarom geen hypoglykemie.

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door het matig verhogen van de insulinegevoeligheid en door verbetering van de perifere glucoseopname en het perifere glucosegebruik
- door vertraging van de absorptie van glucose in de darm

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor de therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDLc- en triglyceridenspiegels.

De prospectieve, gerandomiseerde UKPDS-studie heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucosecontrole bij type 2-diabetes aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na het falen van alleen dieet, heeft aangetoond:

- een significante reductie van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,0023$), en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten en insuline in monotherapie (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,0034$)
- een significante reductie van het absolute risico op diabetes gerelateerde mortaliteit in de metforminegroep (7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$)
- een significante reductie van het absolute risico op totale mortaliteit in de metforminegroep (13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren), vergeleken met alleen dieet (20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,011$) en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonyleureumderivaten en insuline in monotherapie (18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,021$)
- een significante reductie van het absolute risico op myocardinfarct in de metforminegroep (11 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen dieet (18 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,01$)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

AVANDAMET

Absorptie

Er is geen statistisch significant verschil gezien tussen de absorptiekenmerken van rosiglitazon en metformine uit de AVANDAMET tablet en die van de afzonderlijke rosiglitazonmaleaat en metforminehydrochloride tabletten.

Voedsel had geen effect op de AUC van rosiglitazon of metformine wanneer AVANDAMET werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. In de gevoede fase was de $C_{\max}$ lager (22% bij rosiglitazon en 15% bij metformine) en de $t_{\max}$ vertraagd (met ongeveer 1,5 uur bij rosiglitazon en 0,5 uur bij metformine). Dit voedsleffect wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd.

De farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van AVANDAMET worden hieronder weergegeven.

Rosiglitazon

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van rosiglitazon na een orale dosis van 4 mg en 8 mg bedraagt ongeveer 99%. De piekplasmaconcentraties van rosiglitazon worden ongeveer 1 uur na een orale dosis bereikt. De plasmaconcentraties zijn ongeveer proportioneel met de dosis in het therapeutisch doseringsinterval.

Toediening van rosiglitazon met voedsel had geen verandering in de totale blootstelling (AUC) tot gevolg, echter ten opzichte van de toediening in nuchtere toestand werd een geringe verlaging van $C_{\max}$ (ongeveer 20-28%) en een vertraging in $t_{\max}$ (ongeveer 1,75 uur) waargenomen. Deze kleine veranderingen zijn klinisch niet relevant en derhalve hoeft rosiglitazon niet op een speciaal tijdstip ten opzichte van de maaltijd te worden ingenomen. De absorptie van rosiglitazon wordt niet beïnvloed door een afname van de zuurgraad in de maag.

Distributie

Het distributievolume van rosiglitazon bedraagt circa 14 l bij gezonde vrijwilligers. De plasma-eiwitbinding is hoog (circa 99,8%) en is niet afhankelijk van de concentratie of leeftijd. De eiwitbinding van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) is zeer hoog (> 99,99%).

Metabolisme

Rosiglitazon wordt in hoge mate gemetaboliseerd, waardoor de oorspronkelijke verbinding niet onveranderd wordt uitgescheiden. De belangrijkste metaboliseroutes zijn N-demethylering en hydroxylering, gevolgd door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur. De bijdrage van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) aan de totale antidiabetische activiteit van rosiglitazon bij de mens is niet volledig opgehelderd en het kan niet worden uitgesloten dat de metaboliet kan bijdragen aan de activiteit. Echter, dit leidt tot geen bezorgdheid omtrent de veiligheid bij de doel- of specifieke populaties omdat een gestoorde leverfunctie als contra-indicatie geldt en er aan de fase III klinische studies een aanzienlijk aantal oudere patiënten en patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis heeft deelgenomen.

In vitro studies tonen aan dat rosiglitazon hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en slechts in geringe mate door CYP2C9.

Omdat er met rosiglitazon geen significante *in vitro* remming van CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A of 4A is waargenomen, is de kans gering dat significante metabolisme-gerelateerde interacties van substanties die door deze P450-enzymen worden gemetaboliseerd, optreden. *In vitro* had rosiglitazon een matig remmend effect op CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) en een laag remmend effect op CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (zie rubriek 4.5). Een *in vivo* interactiestudie met warfarine toonde aan dat rosiglitazon geen interactie geeft met CYP2C9 substraten *in vivo*.

Eliminatie

Totale plasmaklaring van rosiglitazon is ongeveer 3 l/uur en de uiteindelijke halfwaardetijd van rosiglitazon bedraagt ongeveer 3-4 uur. Er zijn geen aanwijzingen voor een onverwachte accumulatie van rosiglitazon na een eenmaal daagse of tweemaal daagse dosering. Rosiglitazon wordt voornamelijk -ongeveer tweederde van de dosis- via de urine uitgescheiden terwijl ongeveer 25% van de dosis via de feces wordt uitgescheiden. Geen onveranderd geneesmiddel wordt via de urine of de feces uitgescheiden. De uiteindelijke halfwaardetijd voor radioactiviteit was ongeveer 130 uur, hetgeen wijst op een zeer langzame eliminatie van metabolieten. Accumulatie van metabolieten in

plasma wordt verwacht na herhaalde doseringen, in bijzonder dat van de voornaamste metaboliet (een para-hydroxysulfaat) waarvoor een 8-voudige accumulatie wordt verwacht.

Bijzondere groepen

Geslacht: uit de geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse bleek dat er geen uitgesproken verschillen waren in de farmacokinetiek van rosiglitazon tussen mannen en vrouwen.

Ouderen: uit de geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd geen significante invloed had op de farmacokinetiek van rosiglitazon.

Kinderen en adolescenten: de farmacokinetische populatieanalyse van 96 patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar en met een gewicht van 35 tot 178 kg suggereerde vergelijkbare gemiddelde CL/F bij kinderen en volwassenen. De individuele CL/F in de uit kinderen bestaande populatie lagen in dezelfde orde van grootte als de individuele gegevens van volwassenen. CL/F leek onafhankelijk te zijn van de leeftijd, maar nam toe met het gewicht in de uit kinderen bestaande populatie.

Gestoorde leverfunctie: bij levercirrose-patiënten met een matige gestoorde leverfunctie (Child-Pugh B), was de ongebonden $C_{\max}$ en AUC 2-3 maal zo hoog, als bij normale patiënten. De variabiliteit tussen patiënten was groot, met tussen de patiënten een 7-voudig verschil in ongebonden AUC.

Nierinsufficiëntie: er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van rosiglitazon bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij patiënten met een in het eindstadium bevindende nieraandoening die chronische dialyse ondergaan.

Metformine

Absorptie

Na orale toediening van metformine wordt de $t_{\max}$ in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metformine tablet is ongeveer 50-60% bij gezonde vrijwilligers. Na orale toediening werd 20-30% als niet geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet lineair is. Bij de gebruikelijke dosering en het gebruikelijke doseerschema worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt en deze zijn over het algemeen lager dan 1 µg/ml. Bij gecontroleerd klinisch onderzoek kwam de maximale metformine piekplasmaconcentratie ($C_{\max}$) niet boven de 4 µg/ml, zelfs niet bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekconcentratie in plasma met 40%, een vermindering van 25% van de AUC en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie in plasma geconstateerd. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is onbekend.

Distributie

De plasma eiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt opgenomen in erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten zijn zeer waarschijnlijk een secundair verdelingscompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume ligt tussen 63 en 276 liter.

Metabolisme

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is groter dan 400 ml/min, en dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de schijnbare uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie is de renale

klaring lager, evenredig met de creatinineklaring, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd en de metforminespiegels in het plasma worden verhoogd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen dierproeven uitgevoerd met de gecombineerde producten in AVANDAMET. De volgende gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die met rosiglitazon of metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Rosiglitazon

De bijwerkingen die in dierproeven werden waargenomen met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik waren de volgende: een toename van het plasmavolume vergezeld van een vermindering van de rode bloedcelparameters en een toename van het hartgewicht. Toenamen van het levergewicht, de plasma ALT-spiegel (alleen bij de hond) en het vetweefsel werden eveneens waargenomen. Soortgelijke effecten zijn bij andere thiazolidinedionen waargenomen.

In toxicologische voortplantingsstudies bij ratten ging de toediening van rosiglitazon gedurende de midden/late drachtperiode gepaard met foetale sterfte en een vertraagde foetale ontwikkeling. Daarnaast remde rosiglitazon de synthese van oestradiol en progesteron in de ovaria en verlaagde het de plasmaspiegels van deze hormonen, hetgeen resulteerde in effecten op de oestrus/menstruatiecyclus en de vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

In een diermodel voor 'familial adenomatous polyposis (FAP)', verhoogde een behandeling van rosiglitazon in een dosis die het 200-voudige was van de farmacologisch werkzame dosis, de tumormassa in de darm. De relevantie van deze waarneming is niet bekend. Echter, rosiglitazon bevorderde differentiatie en omkering van mutagene veranderingen in humane kankercellen van de dikke darm *in vitro*. Daarnaast was rosiglitazon niet genotoxisch in een reeks van *in vivo* en *in vitro* genotoxiciteitsstudies en was er geen aanwijzing voor dikke darm tumoren in levenslange studies met rosiglitazon bij 2 knaagdiersoorten.

Metformine

Uit nonklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doseringtoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

natrium zetmeelglycollaat
hypromellose (E464)
microkristallijne cellulose (E460)
lactosemonohydraat
povidon (E1201)
magnesiumstearaat

Filmcoating:

hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
macrogol
rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake blisterverpakkingen (PVC/PVdC/aluminium). Verpakkingen van 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) en 180 tabletten. Niet alle verpakkingen worden op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2003
Datum van hernieuwing: 20 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) moet ervoor zorgen dat het systeem voor farmacovigilantie, zoals beschreven in versie 7.2 gepresenteerd in Module 1.8.1 van de vergunning voor het in de handel brengen, ter plaatse en in werking is voordat het product in de handel wordt gebracht en terwijl het product verkrijgbaar is.

Risk Management Plan

De vergunninghouder verplicht zich de studies en additionele farmacovigilantie-activiteiten uit te voeren zoals gedetailleerd omschreven in het Farmacovigilantie Plan, zoals overeengekomen in versie 4 van het Risk Management Plan (RMP) dat is beschreven in Module 1.8.2. van de vergunningaanvraag en elke volgende update van het RMP door de CHMP akkoord is bevonden.

Zoals staat vastgelegd in de CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use dient de meest recente versie van het RMP tegelijkertijd te worden ingediend met het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Bovendien dient een nieuw RMP ingediend te worden

- Als er nieuwe informatie wordt ontvangen die van invloed kan zijn op de huidige veiligheidsinformatie, het huidige Farmacovigilantie Plan of op activiteiten die de risico's kunnen beperken
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (farmacovigilantie of risicominimalisatie) wordt bereikt
- Op verzoek van de EMA

PSURs

Volgend op de vernieuwing van de vergunning voor het in de handel brengen, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen jaarlijks een PSUR indienen totdat de CHMP anders beslist.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**OMDOOS (MET BLUE BOX)
(BEHALVE MULTIVERPAKKINGEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 1 mg rosiglitazon (als maleaat) en 500 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten
56 tabletten
112 tabletten
360 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AVANDAMET 1 mg/500 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**BUITENSTE WIKKELABEL (MET BLUE BOX)
ALLEEN VOOR MULTIVERPAKKING (3 X 112 TABLETTEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 1 mg rosiglitazon (als maleaat) en 500 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking met drie doosjes, die elk 112 filmomhulde tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/258/015

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AVANDAMET 1 mg/500 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**BINNENVERPAKKING, DOOSJE (ZONDER BLUE BOX)
ALLEEN VOOR MULTIVERPAKKING (112 TABLETTEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 1 mg rosiglitazon (als maleaat) en 500 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

112 tabletten.
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit drie doosverpakkingen die elk 112 filmomhulde tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/258/015

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AVANDAMET 1 mg/500 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**OMDOOS (MET BLUE BOX)
(BEHALVE MULTIVERPAKKINGEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 2 mg rosiglitazon (als maleaat) en 500 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten
56 tabletten
112 tabletten
360 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AVANDAMET 2 mg/500 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**ALLEEN VOOR MULTIVERPAKKINGEN
BUITENSTE WIKKELABEL (MET BLUE BOX)
- 3 X 112 TABLETTEN, VERPAKT IN EEN DOOS**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 2 mg rosiglitazon (als maleaat) en 500 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking met drie doosjes, die elk 112 filmomhulde tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/258/016

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AVANDAMET 2 mg/500 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**ALLEEN VOOR MULTIVERPAKKINGEN
BINNENVERPAKKING, DOOSJE (ZONDER BLUE BOX)
- 112 TABLETTEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 2 mg rosiglitazon (als maleaat) en 500 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

112 tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, bestaande uit drie verpakkingen die elk 112 filmomhulde tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/258/016

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AVANDAMET 2 mg/500 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**OMDOOS (MET BLUE BOX)
(BEHALVE MULTIVERPAKKINGEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 2 mg rosiglitazon (als maleaat) en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
56 tabletten
180 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AVANDAMET 2 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

ALLEEN VOOR MULTIVERPAKKINGEN

BUITENSTE WIKKELABEL (MET BLUE BOX)

- 2 X 56 TABLETTEN, VERPAKT IN DOORZICHTIG PLASTIC

- 3 X 56 TABLETTEN, VERPAKT IN EEN DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 2 mg rosiglitazon (als maleaat) en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking bestaande uit twee verpakkingen, die elk 56 filmomhulde tabletten bevatten.
Multiverpakking bestaande uit drie verpakkingen, die elk 56 filmomhulde tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/258/013, 56 tabletten, onderdeel van een multiverpakking van 112 tabletten
EU/1/03/258/017, 56 tabletten, onderdeel van een multiverpakking van 168 tabletten

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**ALLEEN VOOR MULTIVERPAKKINGEN
BINNENVERPAKKING, DOOSJE (ZONDER BLUE BOX)
- 56 TABLETTEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 2 mg rosiglitazon (als maleaat) en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit twee verpakkingen, die elk 56 filmomhulde tabletten bevatten.

56 tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit drie verpakkingen, die elk 56 filmomhulde tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/258/013, 56 tabletten, onderdeel van een multiverpakking van 112 tabletten
EU/1/03/258/017, 56 tabletten, onderdeel van een multiverpakking van 168 tabletten

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**OMDOOS (MET BLUE BOX)
(BEHALVE MULTIVERPAKKINGEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 4 mg rosiglitazon (als maleaat) en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
56 tabletten
180 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AVANDAMET 4 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

ALLEEN VOOR MULTIVERPAKKINGEN

BUITENSTE WIKKELABEL (MET BLUE BOX)

- 2 X 56 TABLETTEN, VERPAKT IN DOORZICHTIG PLASTIC

- 3 X 56 TABLETTEN, VERPAKT IN EEN DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 4 mg rosiglitazon (als maleaat) en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking bestaande uit twee verpakkingen, die elk 56 filmomhulde tabletten bevatten.
Multiverpakking bestaande uit drie verpakkingen, die elk 56 filmomhulde tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/258/014, 56 tabletten, onderdeel van een multiverpakking die 112 tabletten bevat.
EU/1/03/258/018, 56 tabletten, onderdeel van een multiverpakking die 168 tabletten bevat.

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

**ALLEEN VOOR MULTIVERPAKKINGEN
BINNENVERPAKKING, DOOSJE (ZONDER BLUE BOX)
- 56 TABLETTEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 4 mg rosiglitazon (als maleaat) en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit twee verpakkingen, die elk 56 filmomhulde tabletten bevatten.

56 tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit drie verpakkingen, die elk 56 filmomhulde tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.
Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/258/014, 56 tabletten, onderdeel van een multiverpakking van 112 tabletten
EU/1/03/258/018, 56 tabletten, onderdeel van een multiverpakking van 168 tabletten

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletten
rosiglitazon/metformine HCl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SmithKline Beecham Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

AVANDAMET 1 mg/ 500 mg filmomhulde tabletten
AVANDAMET 2 mg/ 500 mg filmomhulde tabletten
AVANDAMET 2 mg/ 1000 mg filmomhulde tabletten
AVANDAMET 4 mg/ 1000 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon/metformine HCL

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven, geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Avandamet en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Avandamet inneemt
3. Hoe wordt Avandamet ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Avandamet
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS AVANDAMET EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Avandamet tabletten zijn een combinatie van twee verschillende geneesmiddelen: rosiglitazon en metformine. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes.

Mensen met type 2-diabetes maken of niet genoeg insuline (een hormoon dat de bloedsuikerspiegel onder controle houdt), of ze reageren niet goed op insuline dat door het lichaam zelf wordt gemaakt. Rosiglitazon en metformine werken samen zodat uw lichaam beter gebruik maakt van de insuline die het zelf maakt. Hierdoor wordt uw bloedsuikerspiegel tot een normaal niveau verlaagd. Avandamet kan alleen worden gebruikt of in combinatie met sulfonylureumderivaten, dit zijn andere geneesmiddelen voor diabetes.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AVANDAMET INNEEMT

Om uw diabetes goed onder controle te houden is het belangrijk dat u alle adviezen van uw arts over het volgen van een dieet en manier van leven opvolgt, en dat u Avandamet volgens voorschrift inneemt.

Neem Avandamet niet in

- **als u allergisch (overgevoelig) bent** voor de werkzame bestanddelen of voor één van de andere bestanddelen van Avandamet (zie rubriek 6)
- **als u een hartaanval heeft gehad of een ernstige angina**, die in een ziekenhuis wordt behandeld
- **als u hartfalen heeft** of in het verleden heeft gehad
- **als u ernstige ademhalingsmoeilijkheden heeft**
- **als u een leveraandoening heeft**
- **als u overmatig alcohol gebruikt** - als u regelmatig veel drinkt of als u bij sommige gelegenheden erg veel drinkt

- **als u diabetische keto-acidose heeft gehad** (een complicatie van diabetes waardoor snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken optreedt)
 - **als u een nieraandoening heeft**
 - **als u een ernstige infectie heeft of uitgedroogd bent** (zie : "Zo lang als u Avandamet gebruikt dient uw arts te weten" verderop in rubriek 2)
 - **als u een röntgenfoto laat maken met behulp van een injecteerbare contrastvloeistof** (zie: "Zo lang als u Avandamet gebruikt dient uw arts te weten" verderop in rubriek 2)
 - **als u borstvoeding geeft** (zie:"Zwangerschap en borstvoeding" verderop in rubriek 2)
- ➔ **Raadpleeg uw arts als u denkt dat één van bovenstaande punten betrekking heeft op u. Gebruik in dat geval geen Avandamet.**

Wees extra voorzichtig met Avandamet

Avandamet wordt niet aangeraden bij personen onder de 18 jaar omdat er geen informatie beschikbaar is over de veiligheid en werkzaamheid.

Als u angina heeft (pijn op de borst) of een perifere arteriële aandoening (verminderde bloedtoevoer naar de benen).

➔ **Raadpleeg uw arts omdat Avandamet niet geschikt voor u zou kunnen zijn.**

Aandoeningen om in de gaten te houden

Avandamet en andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes kunnen bestaande aandoeningen verslechteren of kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken. Om het risico op problemen te voorkomen dient u bepaalde symptomen in de gaten te houden. Zie "Aandoeningen die u in de gaten dient te houden", verderop in rubriek 4.

Ovulatie kan opnieuw beginnen

Bij vrouwen die onvruchtbaar zijn door een eierstokaandoening (zoals polycysteus ovarium-syndroom) kan de ovulatie opnieuw beginnen als zij beginnen met het gebruik van Avandamet. Als dit voor u geldt, gebruik dan geschikte anticonceptie om de mogelijkheid van een ongeplande zwangerschap te voorkomen (zie:"Zwangerschap en borstvoeding" verderop in rubriek 2).

Uw nierfunctie zal worden gecontroleerd

Uw nieren moeten ten minste één keer per jaar worden gecontroleerd – deze controle moet vaker als u ouder bent dan 65 jaar of als uw nierfunctie erg afwijkend is.

Zo lang als u Avandamet gebruikt dient uw arts te weten:

- **als u gedehydrateerd raakt** – bijvoorbeeld als gevolg van hevig overgeven, diarree of koorts. Dit kan ernstig verlies van water (dehydratatie) veroorzaken. Raadpleeg uw arts, omdat u misschien tijdelijk met het gebruik van Avandamet dient te stoppen.
- **als u onder algehele narcose geopereerd gaat worden.** Uw arts zal u adviseren om tenminste gedurende 48 uur voor en na de operatie geen Avandamet te gebruiken
- **als u een röntgenfoto laat maken met behulp van een injecteerbare contrastvloeistof.** Uw arts zal u adviseren om met Avandamet te stoppen voordat de röntgenfoto gemaakt wordt en gedurende 48 uur na het laten maken van de röntgenfoto geen Avandamet te gebruiken. De arts zal uw nierfunctie controleren voordat u weer begint met de behandeling

Gebruik van andere medicijnen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Van sommige geneesmiddelen is bekend dat deze hoogstwaarschijnlijk invloed hebben op uw bloedglucosespiegel:

- **steroiden** (gebruikt voor de behandeling van **ontstekingen**), zoals prednisolon of dexamethason
- **beta-2-agonisten** (gebruikt voor de behandeling van **astma**), zoals salbutamol of salmeterol

- diuretica (gebruikt om **vocht kwijt te raken**), zoals furosemide of indapamide
- ACE-remmers (gebruikt voor de behandeling van **hoge bloeddruk**), zoals enalapril of captopril
- gemfibrozil (gebruikt om de **cholesterol te verlagen**)
- rifampicine (gebruikt voor de behandeling van **tuberculose** en andere infecties)
- cimetidine (gebruikt om **maagzuur** te verminderen)

➔ **Vertel uw arts of apotheker als u één of meerdere van deze geneesmiddelen gebruikt. Uw bloedsuiker zal worden gecontroleerd en zonodig kan uw dosis Avandamet worden veranderd.**

Zwangerschap en borstvoeding

- **Gebruik van Avandamet wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.** Vertel uw arts als u zwanger bent of zwanger zou kunnen zijn voordat u Avandamet gaat gebruiken.
- **Geef geen borstvoeding** terwijl u Avandamet gebruikt. Bestanddelen van Avandamet kunnen in de moedermelk terecht komen en kunnen zo uw baby schaden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Avandamet bevat lactose

Avandamet bevat een kleine hoeveelheid lactose. Patiënten die lactose niet kunnen verdragen of patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie **dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.**

3. HOE WORDT AVANDAMET INGENOMEN

Volg bij het innemen van Avandamet nauwgezet het advies van uw arts. Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosis. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Hoeveel in te nemen

De gebruikelijke aanvangsdosering is één combinatietablet van 2 mg rosiglitazon en 1000 mg metformine, tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds. (U kunt deze dosering ook nemen als twee tabletten van 1 mg/500 mg, tweemaal daags).

Na ongeveer 8 weken kan uw arts zonodig uw dosis verhogen. De maximale dosis is 4 mg rosiglitazon en 1.000 mg metformine, tweemaal daags. (U kunt deze dosering ook nemen als twee tabletten van 2 mg/500 mg, tweemaal daags).

Hoe in te nemen

De tabletten dienen in hun geheel met een slok water doorgeslikt te worden.

Aangeraden wordt Avandamet tijdens of net na de maaltijd in te nemen. Dit vermindert de kans op maagproblemen (zoals spijsverteringsstoornissen, misselijkheid, braken en diarree).

Neem uw tabletten elke dag op hetzelfde tijdstip in en volg alle dieetadviezen van uw arts op.

Wat u moet doen als u meer van Avandamet heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of apotheker.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Avandamet in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem gewoon uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Stop niet met gebruik van Avandamet

Gebruik Avandamet zo lang als uw arts het voorschrijft. Als u stopt met het gebruik van Avandamet, zal uw bloedsuiker niet onder controle blijven en kunt u zich onwel gaan voelen. Raadpleeg uw arts als u wilt stoppen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Avandamet bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Aandoeningen die u in de gaten moet houden

Allergische reacties: deze komen zeer zelden voor bij patiënten die Avandamet gebruiken.

Symptomen zijn:

- gezwollen en jeukende huiduitslag (galbulten)
- zwellingen, soms van het gelaat of mond (angio-oedeem), dit veroorzaakt ademhalingsmoeilijkheden
- flauwvallen (collaps)

➔ **Neem onmiddellijk contact op met een arts** als u één van deze symptomen krijgt. **Stop met het gebruik van Avandamet**

Lactatacidose: Een toename van de hoeveelheid melkzuur in het bloed (lactatacidose), dit is een zeer zeldzame bijwerking van metformine. Dit betreft meestal patiënten met een ernstige nieraandoening. Symptomen van lactatacidose zijn

- snelle ademhaling
- koud gevoel
- buikpijn, misselijkheid en braken

➔ **Neem onmiddellijk contact op met een arts** als u deze symptomen krijgt. **Stop met het gebruik van Avandamet.**

Vocht vasthouden en hartfalen: Avandamet kan het vasthouden van vocht (vochtretentie) veroorzaken met zwellingen en gewichtstoename als gevolg. Extra lichaamsvocht kan sommige bestaande hartproblemen verergeren of hartfalen veroorzaken. De kans hierop is groter als u ook andere geneesmiddelen voor behandeling van uw diabetes gebruikt (zoals insuline), als u nierproblemen heeft, of als u ouder bent dan 65 jaar. **Controleer uw gewicht regelmatig; als uw gewicht snel toeneemt, vertel het uw arts.** Symptomen van hartfalen zijn:

- kortademigheid, 's nachts kortademig wakker worden
- snel moe worden na een lichte lichamelijke inspanning zoals wandelen
- snelle gewichtstoename
- gezwollen enkels of voeten

➔ **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts** als u enige van deze symptomen krijgt – dit kan zijn als u ze voor de eerste keer krijgt of als bestaande symptomen verslechteren.

Laag bloedsuiker (hypoglykemie): als u Avandamet tegelijkertijd met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes gebruikt, is de kans groter dat uw bloedsuikerspiegel onder het normale niveau daalt. Vroege symptomen van een lage bloedsuikerspiegel zijn:

- rillen, zweten, zich flauw voelen
- nervositeit, hartkloppingen
- honger

De ernst kan toenemen, dit kan tot verwarring en bewustzijnsverlies leiden.

➔ **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts** als u enige van deze symptomen krijgt. Het kan nodig zijn de dosering van uw geneesmiddel te verlagen

Leverproblemen: voor u begint met het gebruik van Avandamet moet u bloed laten afnemen om uw leverfunctie te bepalen. Het kan nodig zijn deze test regelmatig te herhalen.

Tekenen van leverproblemen kunnen zijn:

- misselijkheid en braken
- buik- (abdominale) pijn
- verlies van eetlust
- donkergekleurde urine

➔ **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts** als u deze symptomen krijgt.

Oogproblemen: zwelling van het netvlies (de retina) achter in het oog, waardoor een vertroebeld zicht veroorzaakt kan worden (macula-oedeem), kan een probleem zijn voor diabetespatiënten. Nieuwe of verergerde gevallen van macula-oedeem hebben plaatsgevonden bij patiënten die Avandamet en vergelijkbare geneesmiddelen gebruiken.

➔ **Besprek het met uw arts** als u zich zorgen maakt over uw gezichtsvermogen.

Botbreuken: botbreuken kunnen voorkomen bij diabetespatiënten. De kans hierop kan hoger zijn bij met name vrouwen die langer dan één jaar rosiglitazon gebruiken. De meest voorkomende breuken zijn voet-, hand- en armbreuken.

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen, bij meer dan 1 op 10 personen:

- buikpijn, misselijkheid (nausea), braken, diarree of verlies van eetlust

Bijwerkingen die vaak voorkomen, bij meer dan 1 op 100, maar bij minder dan 1 op 10 personen:

- pijn op de borst (angina)
- gebroken botten
- een laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- een kleine toename van cholesterol in het bloed, een toename van vetten in het bloed
- gewichtstoename, verhoogde eetlust
- duizeligheid
- verstopping (constipatie)
- lagere bloedsuikers dan normaal (hypoglykemie)
- zwelling (oedeem) door het vasthouden van vocht
- metaalachtige smaak in de mond

Bijwerkingen die zelden voorkomen, bij meer dan 1 op 10.000, maar bij minder dan 1 op 1.000 personen:

- vochtophoping in de longen (pulmonaal oedeem), dit veroorzaakt ademloosheid
- hartfalen
- zwelling van het netvlies achter in het oog (macula-oedeem)
- de lever werkt niet zo goed als zou moeten (verhoging van leverenzymen)

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen, bij minder dan 1 op 10.000 personen:

- allergische reacties
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- verlaagde vitamine B12-spiegels in het bloed
- snelle en buitensporige gewichtstoename, veroorzaakt door het vasthouden van vocht
- toename van melkzuur in het bloed

Als u bijwerkingen krijgt

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, **raadpleeg dan uw arts of apotheker.**

5. HOE BEWAART U AVANDAMET

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Avandamet niet meer na de vervaldatum die vermeld staat op de verpakking en de blisterverpakking na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand..

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarvoorwaarden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat AVANDAMET

De werkzame bestanddelen zijn rosiglitazon en metformine. Avandamet tabletten hebben verschillende sterktes. De respectievelijke tabletten kunnen bevatten: 1 mg rosiglitazon en 500 mg metformine; 2 mg rosiglitazon en 500 mg metformine; 2 mg rosiglitazon en 1.000 mg metformine; 4 mg rosiglitazon en 1.000 mg metformine.

De andere bestanddelen zijn: natriumzetmeelglycollaat, hypromellose (E464), microkristallijne cellulose (E460), lactosemonohydraat, povidon (E1201), magnesiumstearaat, titaandioxide (E171), macrogol, geel of rood ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Avandamet eruit en wat is de inhoud van de verpakking

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletten zijn geel en gemerkt met “gsk” op een zijde en “1/500” op de andere zijde.

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletten zijn lichtroze en gemerkt met “gsk” op een zijde en “2/500” op de andere zijde.

Deze tabletten worden geleverd in een blisterverpakking met 28, 56, 112, 3x112 of 360 filmomhulde tabletten.

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletten zijn geel en gemerkt met “gsk” op een zijde en “2/1000” op de andere zijde.

AVANDAMET 4 mg/1000 mg zijn roze en gemerkt met “gsk” op een zijde en “4/1000” op de andere zijde.

Deze tabletten worden geleverd in een blisterverpakking met 14, 28, 56, 2x56, 3x56 of 180 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingen of tabletsterktes worden op de markt gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant:

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extramadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spanje

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA), <http://www.ema.europa.eu>