

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat rosiglitazonmaleaat overeenkomend met 2 mg rosiglitazon.

Hulpstof

Bevat lactose (ongeveer 108 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 “2” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rosiglitazon is bestemd voor behandeling van type 2 diabetes mellitus:

Als **monotherapie**

- bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) die onvoldoende onder controle worden gebracht door dieet en inspanning en bij wie metformine niet toepasbaar is vanwege contra-indicaties of intolerantie

Als **tweevoudige orale combinatietherapie** met

- metformine, bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met maximaal getolereerde dosering metformine als orale monotherapie
- een sulfonyleureumderivaat, alleen bij patiënten die metformine niet verdragen of bij wie metformine is gecontra-indiceerd en bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met een sulfonyleureumderivaat als monotherapie

Als **drievoudige orale combinatietherapie** met

- metformine en een sulfonyleureumderivaat, bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met tweevoudige orale combinatietherapie (zie rubriek 4.4)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rosiglitazontherapie wordt gewoonlijk begonnen met 4 mg/dag. Deze dosering kan worden verhoogd naar 8 mg/dag na acht weken, indien een betere regulering van de bloedglucosespiegel vereist is. Bij patiënten die rosiglitazon in combinatie met een sulfonyleureumderivaat kregen toegediend, dient men een verhoging van de rosiglitazon tot 8 mg/dag met de nodige voorzichtigheid uit te voeren. Dit dient pas uitgevoerd te worden, 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).

Rosiglitazon kan één- of tweemaal per dag worden gegeven.

Rosiglitazon kan met en zonder voedsel worden ingenomen.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Een aanpassing van de dosering is niet vereist voor ouderen.

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een milde en/of matige nierinsufficiëntie. Over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zijn beperkte gegevens beschikbaar en daarom dient rosiglitazon bij deze patiënten voorzichtig te worden gebruikt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Rosiglitazon dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van rosiglitazon bij patiënten jonger dan 10 jaar. Voor kinderen in de leeftijd van 10 tot 17 jaar zijn er beperkte gegevens beschikbaar over rosiglitazon als monotherapie (zie rubrieken 5.1 en 5.2). De beschikbare gegevens geven geen ondersteuning voor de werkzaamheid in de kinderopulatie en daarom wordt toepassing daarvoor niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Gebruik van rosiglitazon is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- bekende overgevoeligheid voor rosiglitazon of een van de hulpstoffen
- hartfalen of hartfalen in de anamnese (NYHA klasse I tot IV)
- een acuut coronair syndroom (onstabiele angina, NSTEMI en STEMI) (zie rubriek 4.4)
- leverinsufficiëntie
- diabetische ketoacidose of diabetisch precoma

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vochtretentie en hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, dat tekenen of symptomen van congestief hartfalen kan verergeren of uitlokken. 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 of een sulfonyleureumderivaat 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. Het wordt aangeraden de patiënt vaker te controleren als rosiglitazon wordt gebruikt in combinatie met metformine en insuline. Rosiglitazon dient te worden gestopt als een verslechtering van de hartfunctie optreedt.

Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij patiënten met hartfalen in de anamnese en met oedeem. Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een milde of matige vorm van nierfalen. Vanwege beperkte informatie over deze patiëntengroep, dient met voorzichtigheid te worden omgegaan met patiënten boven de 75 jaar. Omdat zowel NSAID's als rosiglitazon 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 van hartfalen kunnen verhogen. Insuline mag alleen worden toegevoegd aan bestaande rosiglitazon-therapie 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 experience' (zie rubriek 4.8) gerapporteerd. 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 rosiglitazon wordt begonnen en daarna van tijd tot tijd op basis van klinisch oordeel. Een behandeling met rosiglitazon dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde 'baseline' 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 rosiglitazon 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 rosiglitazon 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 dosisgerelateerde gewichtstoename geconstateerd; deze gewichtstoename was groter wanneer rosiglitazon gebruikt werd in combinatie met insuline. Het gewicht dient daarom goed te worden gecontroleerd, omdat gewichtstoename aan vochtretentie kan worden toegeschreven. Deze vochtretentie kan weer geassocieerd worden met hartfalen.

Anemie

Een behandeling met rosiglitazon wordt in verband gebracht met een dosisgerelateerde 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 rosiglitazon in combinatietherapie met een sulfonylureumderivaat of met insuline lopen mogelijk het risico van dosisafhankelijke hypoglykemie. Verhoogde controle van de patiënt en een verlaging van de dosering van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Drievoudige orale combinatietherapie

Het gebruik van rosiglitazon in drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat wordt mogelijk in verband gebracht met een verhoogd risico op vochtretentie en hartfalen, alsmede op hypoglykemie (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen de patiënt vaker te controleren en het kan nodig zijn de dosering van het sulfonylureumderivaat aan te passen. Alvorens het besluit te nemen om met drievoudige orale combinatietherapie te starten dient het alternatief, het overzetten van de patiënt naar insuline, te zijn overwogen.

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.

Overige

Gedurende klinische studies hebben premenopauzale vrouwen rosiglitazon ontvangen. Alhoewel in preklinische studies (zie rubriek 5.3) een invloed op de hormonale balans is gezien, zijn geen significante ongewenste effecten waargenomen die geassocieerd zijn met menstruatiestoornissen. Bij patiënten met anovulatie, veroorzaakt door insulineresistentie, kan door de verhoogde gevoeligheid voor insuline de ovulatie weer op gang worden gebracht. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het zwangerschapsrisico. Als een patiënt zwanger wenst te worden of als zwangerschap optreedt, dient de behandeling te worden gestopt (zie rubriek 4.6).

Rosiglitazon dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Rosiglitazon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt tijdens gelijktijdig gebruik van CYP2C8 remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) of induceerders (bijvoorbeeld rifampicine). De bloedsuikerspiegel moet nauwgezet gevolgd worden. Aanpassing van de dosering van rosiglitazon, binnen het aanbevolen schema of veranderingen in de behandeling van diabetes moeten in overweging worden genomen (zie rubriek 4.5).

AVANDIA tabletten bevatten lactose en mogen daarom niet worden voorgeschreven aan patiënten met één van de volgende, zeldzame, erfelijke aandoeningen: galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Het tegelijkertijd 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 van dosisgerelateerde bijwerkingen, kan een afname van de dosering van rosiglitazon nodig zijn. Nauwgezette controle van de bloedsuikerspiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

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

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

Gelijktijdig gebruik van de orale antidiabetica metformine, glibenclamide en acarbose had geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interacties met rosiglitazon tot gevolg. Een matige inname van alcohol gelijktijdig met rosiglitazon heeft geen invloed op de regulering van de bloedglucosespiegel.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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. Avandia dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Rosiglitazon is 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.

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

AVANDIA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gegevens uit klinisch onderzoek

De bijwerkingen voor elk behandelingsregime zijn hieronder aangegeven per orgaansysteem en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosis 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 zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$; en soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$.

In tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gevonden in klinische 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 behandelregime. 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

Bijwerking	Frequentie van bijwerking naar behandelingsregime			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
anemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
leukopenie			Vaak	
trombocytopenie			Vaak	
granulocytopenie				Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
hypercholesterolemie ¹	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
hypertriglyceridemie	Vaak		Vaak	
hyperlipemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
gewichtstoename	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
verhoogde eetlust	Vaak		Soms	
hypoglykemie		Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen				
duizeligheid*		Vaak	Vaak	
hoofdpijn*				Vaak
Hartaandoeningen				
hartfalen ²		Vaak	Vaak	Vaak
hartischemie ³	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen				
constipatie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen				
botfracturen ⁴	Vaak	Vaak	Vaak	
myalgie*				Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
oedeem	Vaak	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

RSG - Rosiglitazon monotherapie; RSG + MET – Rosiglitazon met metformine; RSG + SU – Rosiglitazon met sulfonyleurea; RSG + MET + SU – Rosiglitazon met metformine en sulfonyleurea

*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 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 sulfonyleureumderivaat (ofwel in combinatie ofwel in tripeltherapie). Hartfalen leek echter frequenter voor te komen met 8 mg rosiglitazon vergeleken met 4 mg rosiglitazon (totale dagelijkse dosis). Het voorkomen van hartfalen in drievoudige orale

combinatietherapie was 1,4% in de dubbelblinde hoofdstudie, ten opzichte van 0,4% voor een combinatietherapie van metformine plus 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. Bovendien toonde bij patiënten met congestief hartfalen NYHA klasse I-II een placebogecontroleerde een jaar durende trial verslechtering of mogelijke verslechtering van hartfalen aan bij 6,4% van de patiënten behandeld met rosiglitazon, vergeleken met 3,5% bij placebogebruikers.

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 dubbelblinde klinische studies met rosiglitazon was de incidentie van ALT-verhogingen van 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 de bijwerkingen genoemd in tabel 2 vastgesteld bij gebruik van rosiglitazon na goedkeuring. De frequenties worden gedefinieerd als: zelden $\geq 1/10.000$, <1/1.000 en zeer zelden <1/10.000 waaronder geïsoleerde meldingen.

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

⁵ Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld. In zeer zeldzame gevallen is een fatale afloop gerapporteerd.

4.9 Overdosering

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

In het geval van een overdosis wordt aanbevolen een passende ondersteunende behandeling te beginnen op geleide van de klinische toestand van de patiënt. Rosiglitazon bindt zich in hoge mate aan plasma-eiwitten en wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: orale bloedglucoseverlagende middelen; thiazolidinedionen, ATC-code: A10 BG 02.

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

Preklinische gegevens

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 gehalte aan insuline en voorkwam het optreden van hyperglykemie in type 2 diabetes diermodellen. In ratten en muizen bleek dat rosiglitazon noch de insulinesecretie van de pancreas stimuleerde, noch hypoglykemie induceerde. De voornaamste metaboliet (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.

Klinische gegevens

De bloedglucoseverlagende effecten van rosiglitazon treden geleidelijk op met een bijna maximale verlaging van de FPG circa 8 weken na aanvang van de behandeling. De verbetering van de regulering van de bloedglucosespiegel wordt geassocieerd met verlaging van glucose zowel na vasten als na een maaltijd.

Rosiglitazon ging gepaard met een gewichtstoename. In studies naar het mechanisme werd voornamelijk aangetoond dat de gewichtstoename het gevolg is van toegenomen onderhuids vet en afgenomen visceraal en intrahepatisch vet.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme verminderde rosiglitazon de insulineresistentie en verbeterde het de functie van de β -cellen in de pancreas. Een verbetering van de regulering van de bloedglucosespiegel ging eveneens gepaard met significante verlagingen van de vrije vetzuren. Als gevolg van verschillende doch complementaire werkingsmechanismen, leidt een tweevoudige orale combinatietherapie van rosiglitazon met een sulfonyleureumderivaat of met metformine tot additieve effecten op de regulering van het bloedglucosegehalte bij type 2 diabetespatiënten.

In studies met een maximale duur van 3 jaar, bewerkstelligt rosiglitazon in een één- of tweemaal daagse dosering een blijvende verbetering van de bloedglucosewaarden (FPG en HbA1c). Een meer uitgesproken bloedglucose verlagend effect werd waargenomen bij patiënten met overgewicht. Een outcome studie (therapie-effect 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 mellitus. Alleen in de metforminegroep trad 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 bij kinderen geen nieuwe aspecten met betrekking tot de veiligheid gevonden ten opzichte van volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus. Er zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens op de lange termijn beschikbaar voor patiënten in de jeugdleef tijd.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) was een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie met een behandelingsduur van 4-6 jaar (mediaanduur van 4 jaar) waarin rosiglitazon met doseringen van 4 tot 8 mg/dag is vergeleken met metformine (500 tot 2.000 mg/dag) en glibenclamide (2,5 tot 15 mg/dag) bij 4.351 onbehandelde patiënten die recent zijn gediagnosticeerd (≤ 3 jaar) 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 (HR 0,37, betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,45) en met 32% vergeleken met metformine (HR 0,68, betrouwbaarheidsinterval 0,55-0,85) gedurende de duur van de studie tot 72 maanden behandeling. Dit vertaalt zich in een cumulatieve incidentie van falen van therapie van 10,3% voor met rosiglitazon, 14,8% voor met metformine en 23,3% voor met glibenclamide behandelde patiënten. Van de patiënten in de rosiglitazon-groep stopte 43% voortijdig, in de glibenclamide-groep 47% en in de metformine-groep 42%. Het staken van de therapie was om andere redenen dan falen van de monotherapie. De gevolgen van deze bevindingen op de progressie van de ziekte of op micro- of macrovasculaire parameters zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.8).

De in deze studie waargenomen bijwerkingen zijn consistent 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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} (circa 20% tot 28%) en een vertraging in t_{max} (circa 1,75 uur) waargenomen. Deze kleine veranderingen zijn klinisch niet relevant en daarom 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 liter 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 (para-hydroxysulfaat) is zeer hoog (>99,99%).

Metabolisme

Rosiglitazon wordt in hoge mate gemetaboliseerd, waarbij geen enkele oorspronkelijke verbinding onveranderd wordt uitgescheiden. De belangrijkste metaboliseroutes zijn N-demethylering en hydroxylering, gevolgd door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur. De bijdrage van de voornaamste metaboliet (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 terminale 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 terminale 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 (para-hydroxysulfaat) waarvoor een 8-voudige accumulatie wordt verwacht.

Bijzondere groepen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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, plasma ALT-spiegel (alleen bij de hond) en 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 verlaagt het de plasmaspiegels van deze hormonen, hetgeen resulteert 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 dikke darm cellen *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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

natriumzetmeelglycollaat (Type A)
hypromellose
microkristallijne cellulose
lactosemonohydraat
magnesiumstearaat

Filmcoating (Opadry roze OY-L-24802)

hypromellose 6cP
titaandioxide E171
macrogol 3000
lactosemonohydraat

glyceroltriacetaat
rood ijzeroxide E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 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/Aluminium). 56, 112, 168 of 180 filmomhulde tabletten of 56 filmomhulde tabletten, eenheidsdosisverpakking.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten 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/1/00/137/002-004, EU/1/00/137/013, EU/1/00/137/016

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2000.

Datum van laatste hernieuwing: 11 juli 2005.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit medicijn is verkrijgbaar via de website van het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 4 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat rosiglitazonmaleaat overeenkomend met 4 mg rosiglitazon.

Hulpstof

Bevat lactose (ongeveer 105 mg).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Oranje filmomhulde tabletten. Ze zijn gemerkt met “GSK” op een zijde en “4” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rosiglitazon is bestemd voor behandeling van type 2 diabetes mellitus:

Als **monotherapie**

- bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) die onvoldoende onder controle worden gebracht door dieet en inspanning en bij wie metformine niet toepasbaar is vanwege contra-indicaties of intolerantie

Als **tweevoudige orale combinatietherapie** met

- metformine, bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met maximaal getolereerde dosering metformine als orale monotherapie
- een sulfonyleureumderivaat, alleen bij patiënten die metformine niet verdragen of bij wie metformine is gecontra-indiceerd en bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met een sulfonyleureumderivaat als monotherapie

Als **drievoudige orale combinatietherapie** met

- metformine en een sulfonyleureumderivaat, bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met tweevoudige orale combinatietherapie (zie rubriek 4.4)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rosiglitazontherapie wordt gewoonlijk begonnen met 4 mg/dag. Deze dosering kan worden verhoogd naar 8 mg/dag na acht weken indien een betere regulering van de bloedglucosespiegel vereist is. Bij patiënten die rosiglitazon in combinatie met een sulfonyleureumderivaat kregen toegediend, dient men een verhoging van de rosiglitazon tot 8 mg/dag met de nodige voorzichtigheid uit te voeren. Dit dient pas uitgevoerd te worden 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).

Rosiglitazon kan een- of tweemaal per dag worden gegeven.

Rosiglitazon kan met en zonder voedsel worden ingenomen.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Een aanpassing van de dosering is niet vereist voor ouderen.

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een milde en/of matige nierinsufficiëntie. Over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zijn beperkte gegevens beschikbaar en daarom dient rosiglitazon bij deze patiënten voorzichtig te worden gebruikt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Rosiglitazon dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van rosiglitazon bij patiënten jonger dan 10 jaar. Voor kinderen in de leeftijd van 10 tot 17 jaar zijn er beperkte gegevens beschikbaar over rosiglitazon als monotherapie (zie rubrieken 5.1 en 5.2). De beschikbare gegevens geven geen ondersteuning voor de werkzaamheid in de kinderopulatie en daarom wordt toepassing daarvoor niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Gebruik van rosiglitazon is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- bekende overgevoeligheid voor rosiglitazon of een van de hulpstoffen
- hartfalen of hartfalen in de anamnese (NYHA klasse I tot IV)
- een acuut coronair syndroom (onstabiele angina, NSTEMI en STEMI) (zie rubriek 4.4)
- leverinsufficiëntie
- diabetische ketoacidose of diabetisch precoma

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vochtretentie en hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, dat tekenen of symptomen van congestief hartfalen kan verergeren of uitlokken. 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 of een sulfonyleumderivaat 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. Het wordt aangeraden de patiënt vaker te controleren als rosiglitazon wordt gebruikt in combinatie met metformine en insuline. Rosiglitazon dient te worden gestopt als een verslechtering van de hartfunctie optreedt.

Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij patiënten met hartfalen in de anamnese en met oedeem. Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een milde of matige vorm van nierfalen. Vanwege beperkte informatie over deze patiëntengroep, dient met voorzichtigheid te worden omgegaan met patiënten boven de 75 jaar. Omdat zowel NSAID's als rosiglitazon 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 van 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 experience' (zie rubriek 4.8) gerapporteerd. 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 rosiglitazon wordt begonnen en daarna van tijd tot tijd op basis van klinisch oordeel. Een behandeling met rosiglitazon dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde 'baseline' 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 rosiglitazon de ALT -waarden tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal zijn gestegen, moeten de leverenzymspiegels 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 rosiglitazon 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 startende of verslechterende 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 dosisgerelateerde gewichtstoename geconstateerd; deze gewichtstoename was groter wanneer rosiglitazon gebruikt werd in combinatie met insuline. Het gewicht dient daarom goed te worden gecontroleerd, omdat gewichtstoename aan vochtretentie kan worden toegeschreven. Deze vochtretentie kan weer geassocieerd worden met hartfalen.

Anemie

Een behandeling met rosiglitazon wordt in verband gebracht met een dosisgerelateerde 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 rosiglitazon in combinatietherapie met een sulfonylureumderivaat of met insuline lopen mogelijk het risico van dosisafhankelijke hypoglykemie. Verhoogde controle van de patiënt en een verlaging van de dosering van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Drievoudige orale combinatietherapie

Het gebruik van rosiglitazon in drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat wordt mogelijk in verband gebracht met een verhoogd risico op vochtretentie en hartfalen, alsmede op hypoglykemie (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen de patiënt vaker te controleren en het kan nodig zijn de dosering van het sulfonylureumderivaat aan te passen. Alvorens het besluit te nemen om met drievoudige orale combinatietherapie te starten dient het alternatief, het overzetten van de patiënt naar insuline, te zijn overwogen.

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.

Overige

Gedurende klinische studies hebben premenopauzale vrouwen rosiglitazon ontvangen. Hoewel in preklinische studies (zie rubriek 5.3) een invloed op de hormonale balans is gezien, zijn geen significante ongewenste effecten waargenomen die geassocieerd zijn met menstruatiestoornissen. Bij patiënten met anovulatie, veroorzaakt door insulineresistentie, kan door de verhoogde gevoeligheid voor insuline de ovulatie weer op gang worden gebracht. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het zwangerschapsrisico. Als een patiënt zwanger wenst te worden of als zwangerschap optreedt, dient de behandeling te worden gestopt (zie rubriek 4.6).

Rosiglitazon dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Rosiglitazon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt tijdens gelijktijdig gebruik van CYP2C8 remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) of induceerders (bijvoorbeeld rifampicine). De bloedsuikerspiegel moet nauwgezet gevolgd worden. Aanpassing van de dosering van rosiglitazon, binnen het aanbevolen schema of veranderingen in de behandeling van diabetes moeten in overweging worden genomen (zie rubriek 4.5).

AVANDIA tabletten bevatten lactose en mogen daarom niet worden voorgeschreven aan patiënten met één van de volgende, zeldzame, erfelijke aandoeningen: galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Het tegelijkertijd 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 van dosisgerelateerde bijwerkingen, kan een afname van de dosering van rosiglitazon nodig zijn. Nauwgezette controle van de bloedsuikerspiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

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

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

Gelijktijdig gebruik van de orale antidiabetica metformine, glibenclamide en acarbose had geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interacties met rosiglitazon tot gevolg. Een matige inname van alcohol gelijktijdig met rosiglitazon heeft geen invloed op de regulering van de bloedglucosespiegel.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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. Avandia dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Rosiglitazon is 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.

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

AVANDIA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gegevens uit klinisch onderzoek

De bijwerkingen voor elk behandelingsregime zijn hieronder aangegeven per orgaansysteem en absolute frequentie. De bijwerkingen voor elk behandelingsregime. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosis 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 klinisch onderzoek geven niet altijd de frequentie van de bijwerkingen weer die optreden bij de normale klinische praktijk. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

In tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gevonden klinische onderzoeken van meer dan 5000 met rosiglitazon behandelde patiënten. Binnen elke systeemorgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd in de tabel naar afnemende frequentie voor het rosiglitazon monotherapie behandelregime. 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

Bijwerking	Frequentie van bijwerking naar behandelingsregime			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
anemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
leukopenie			Vaak	
trombocytopenie			Vaak	
granulocytopenie				Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
hypercholesterolemie ¹	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
hypertriglyceridemie	Vaak		Vaak	
hyperlipemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
gewichtstoename	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
verhoogde eetlust	Vaak		Soms	
hypoglykemie		Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen				
duizeligheid*		Vaak	Vaak	
hoofdpijn*				Vaak
Hartaandoeningen				
hartfalen ²		Vaak	Vaak	Vaak
Hartischemie ³	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen				
constipatie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen				
botfracturen ⁴	Vaak	Vaak	Vaak	
myalgie*				Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
oedeem	Vaak	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

RSG - Rosiglitazon monotherapie; RSG + MET – Rosiglitazon met metformine; RSG + SU – Rosiglitazon met sulfonyleurea; RSG + MET + SU – Rosiglitazon met metformine en sulfonyleurea

*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 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 sulfonyleureumderivaat (ofwel in combinatie ofwel in tripeltherapie). Hartfalen

leek echter frequenter voor te komen met 8 mg rosiglitazon vergeleken met 4 mg rosiglitazon (totale dagelijkse dosis). Het voorkomen van hartfalen in drievoudige orale combinatietherapie was 1,4% in de dubbelblinde hoofdstudie, ten opzichte van 0,4% voor een combinatietherapie van metformine plus sulfonyleureumderivaat. 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. Bovendien toonde bij patiënten met congestief hartfalen NYHA klasse I-II een placebogecontroleerde een jaar durende trial verslechtering of mogelijke verslechtering van hartfalen aan bij 6,4% van de patiënten behandeld met rosiglitazon, vergeleken met 3,5% bij placebogebruikers.

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 dubbelblinde klinische studies met rosiglitazon was de incidentie van ALT-verhogingen van meer dan driemaal de bovengrens van normaal vergelijkbaar met placebo (0,2%) en geringer dan die van de actieve vergelijkingsmedicatie (0,5% metformine/sulfonyleureumderivaten). 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 de bijwerkingen genoemd in tabel 2 vastgesteld bij gebruik van rosiglitazon na goedkeuring. De frequenties worden gedefinieerd als: zelden $\geq 1/10.000$, <1/1000 en zeer zelden <1/10.000 waaronder geïsoleerde meldingen.

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

⁵ Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld. In zeer zeldzame gevallen is een fatale afloop gerapporteerd.

4.9 Overdosering

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

In het geval van een overdosis wordt aanbevolen een passende ondersteunende behandeling te beginnen op geleide van de klinische toestand van de patiënt. Rosiglitazon bindt zich in hoge mate aan plasma-eiwitten en wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: orale bloedglucoseverlagende middelen; thiazolidinedionen, ATC-code: A10 BG 02.

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

Preklinische gegevens

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 gehalte aan insuline en voorkwam het optreden van hyperglykemie in type 2 diabetes diermodellen. In ratten en muizen bleek

dat rosiglitazon noch de insulinesecretie van de pancreas stimuleerde, noch hypoglykemie induceerde. De voornaamste metaboliet (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.

Klinische gegevens

De bloedglucoseverlagende effecten van rosiglitazon treden geleidelijk op met een bijna maximale verlaging van de FPG circa 8 weken na aanvang van de behandeling. De verbetering van de regulering van de bloedglucosespiegel wordt geassocieerd met verlaging van glucose zowel na vasten als na een maaltijd.

Rosiglitazon ging gepaard met een gewichtstoename. In studies naar het mechanisme werd voornamelijk aangetoond dat de gewichtstoename het gevolg is van toegenomen onderhuids vet en afgenomen visceraal en intrahepatisch vet.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme verminderde rosiglitazon de insulineresistentie en verbeterde het de functie van de β -cellen in de pancreas. Een verbetering van de regulering van de bloedglucosespiegel ging eveneens gepaard met significante verlagingen van de vrije vetzuren. Als gevolg van verschillende doch complementaire werkingsmechanismen, leidt een tweevoudige orale combinatietherapie van rosiglitazon met een sulfonyleureumderivaat of met metformine tot additieve effecten op de regulering van het bloedglucosegehalte bij type 2 diabetespatiënten.

In studies met een maximale duur van 3 jaar, bewerkstelligt rosiglitazon in een één- of tweemaal daagse dosering een blijvende verbetering van de bloedglucosewaarden (FPG en HbA1c). Een meer uitgesproken bloedglucose verlagend effect werd waargenomen bij patiënten met overgewicht. Een outcome studie (therapie-effect 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 2000 mg metformine) met een duur van 24 weken werd uitgevoerd bij 197 kinderen (10-17 jaar) met type 2 diabetes mellitus. Alleen in de metformine groep trad 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 bij kinderen geen nieuwe aspecten met betrekking tot de veiligheid gevonden ten opzichte van volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus. Er zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens op de lange termijn beschikbaar voor patiënten in de jeugdleefijd.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) was een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie met een behandelingsduur van 4-6 jaar (mediaanduur van 4 jaar) waarin rosiglitazon met doseringen van 4 tot 8 mg/dag is vergeleken met metformine (500 tot 2000 mg/dag) en glibenclamide (2,5 tot 15 mg/dag) bij 4.351 onbehandelde patiënten die recent zijn gediagnosticeerd (≤ 3 jaar) 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 (HR 0,37, betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,45) en met 32% vergeleken met metformine (HR 0,68, betrouwbaarheidsinterval 0,55-0,85) gedurende de duur van de studie tot 72 maanden behandeling. Dit vertaalt zich in een cumulatieve incidentie van falen van therapie van 10,3% voor met rosiglitazon, 14,8% voor met metformine en 23,3% voor met glibenclamide behandelde patiënten. Van de patiënten in de rosiglitazon-groep stopte 43% voortijdig, in de glibenclamide-groep 47% en in de metformine-groep 42%. Het staken van de therapie was om andere redenen dan falen van de monotherapie. De gevolgen van deze bevindingen op de progressie van de ziekte of op micro- of macrovasculaire parameters zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.8).

De in deze studie waargenomen bijwerkingen zijn consistent 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 $C_{\max}$ (circa 20% tot 28%) en een vertraging in $t_{\max}$ (circa 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 liter 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 (para-hydroxysulfaat) is zeer hoog (>99,99 %).

Metabolisme

Rosiglitazon wordt in hoge mate gemetaboliseerd, waarbij geen enkele oorspronkelijke verbinding onveranderd wordt uitgescheiden. De belangrijkste metabolismeroutes zijn N-demethylering en hydroxylering, gevolgd door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur. De bijdrage van de voornaamste metaboliet (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 metabolismegerelateerde 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 terminale 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 terminale 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 (para-hydroxysulfaat) waarvoor een 8-voudige accumulatie wordt verwacht.

Bijzondere groepen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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, plasma ALT-spiegel (alleen bij de hond) en 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 verlaagt het de plasmaspiegels van deze hormonen, hetgeen resulteert 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 dikke darm cellen *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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

natriumzetmeelglycollaat (Type A)
hypromellose
microkristallijne cellulose
lactosemonohydraat
magnesiumstearaat

Filmcoating (Opadry roze OY-L-24802):

hypromellose 6cP
titaandioxide E171
macrogol 3000
lactosemonohydraat
glyceroltriacetaat
rood ijzeroxide E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 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/Aluminium). 7, 28, 56, 84, 90, 112 filmomhulde tabletten of 56 filmomhulde tabletten, eenheidsdosisverpakking.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten 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/1/00/137/005-009 EU/1/00/137/014, EU/1/00/137/017

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2000.

Datum van laatste hernieuwing: 11 juli 2005.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit medicijn is verkrijgbaar via de website van het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 8 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat rosiglitazonmaleaat overeenkomend met 8 mg rosiglitazon.

Hulpstof

Bevat lactose (ongeveer 209 mg).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roodbruine filmomhulde tabletten. Ze zijn gemerkt met “GSK” op een zijde en “8” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rosiglitazon is bestemd voor behandeling van type 2 diabetes mellitus:

Als **monotherapie**

- bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) die onvoldoende onder controle worden gebracht door dieet en inspanning en bij wie metformine niet toepasbaar is vanwege contra-indicaties of intolerantie

Als **tweevoudige orale combinatietherapie** met

- metformine, bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met maximaal getolereerde dosering metformine als orale monotherapie
- een sulfonylureumderivaat, alleen bij patiënten die metformine niet verdragen of bij wie metformine is gecontra-indiceerd en bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met een sulfonylureumderivaat als monotherapie

Als **drievoudige orale combinatietherapie** met

- metformine en een sulfonylureumderivaat, bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met tweevoudige orale combinatietherapie (zie rubriek 4.4)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rosiglitazontherapie wordt gewoonlijk begonnen met 4 mg/dag. Deze dosering kan worden verhoogd naar 8 mg/dag na acht weken indien een betere regulering van de bloedglucosespiegel vereist is. Bij patiënten die rosiglitazon in combinatie met een sulfonylureumderivaat kregen toegediend, dient men een verhoging van de rosiglitazon tot 8 mg/dag met de nodige voorzichtigheid uit te voeren. Dit dient pas uitgevoerd te worden 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).

Rosiglitazon kan een- of tweemaal per dag worden gegeven.

Rosiglitazon kan met en zonder voedsel worden ingenomen.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Een aanpassing van de dosering is niet vereist voor ouderen.

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een milde en/of matige nierinsufficiëntie. Over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zijn beperkte gegevens beschikbaar en daarom dient rosiglitazon bij deze patiënten voorzichtig te worden gebruikt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Rosiglitazon dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van rosiglitazon bij patiënten jonger dan 10 jaar. Voor kinderen in de leeftijd van 10 tot 17 jaar zijn er beperkte gegevens beschikbaar over rosiglitazon als monotherapie (zie rubrieken 5.1 en 5.2). De beschikbare gegevens geven geen ondersteuning voor de werkzaamheid in de kinderopulatie en daarom wordt toepassing daarvoor niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Gebruik van rosiglitazon is gecontrindiceerd bij patiënten met:

- bekende overgevoeligheid voor rosiglitazon of een van de hulpstoffen van de tablet
- hartfalen of hartfalen in de anamnese (NYHA klasse I tot IV)
- een acuut coronair syndroom (onstabiele angina, NSTEMI en STEMI) (zie rubriek 4.4)
- leverinsufficiëntie
- diabetische ketoacidose of diabetisch precoma

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vochtretentie en hartfalen

Thiazolidinedionen kunnen vochtretentie veroorzaken, dat tekenen of symptomen van congestief hartfalen kan verergeren of uitlokken. 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 of een sulfonylureumderivaat 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. Het wordt aangeraden de patiënt vaker te controleren als rosiglitazon wordt gebruikt in combinatie met metformine en insuline. Rosiglitazon dient te worden gestopt als een verslechtering van de hartfunctie optreedt.

Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij patiënten met hartfalen in de anamnese en met oedeem. Hartfalen werd ook vaker waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een milde of matige vorm van nierfalen. Vanwege beperkte informatie over deze patiëntengroep, dient met voorzichtigheid

te worden omgegaan met patiënten boven de 75 jaar. Omdat zowel NSAID's als rosiglitazon 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 van hartfalen kunnen verhogen. Insuline mag alleen worden toegevoegd aan bestaande rosiglitazon-therapie 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 experience' (zie rubriek 4.8) gerapporteerd. 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 rosiglitazon wordt begonnen en daarna van tijd tot tijd op basis van klinisch oordeel. Een behandeling met rosiglitazon dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde 'baseline' 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 rosiglitazon de ALT -waarden tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal zijn gestegen, moeten de leverenzymspiegels 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 rosiglitazon 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

Post-marketing rapporten van startende of verslechterende 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 dosisgerelateerde gewichtstoename geconstateerd; deze gewichtstoename was groter wanneer rosiglitazon gebruikt werd in combinatie met insuline. Het gewicht dient daarom goed te worden gecontroleerd, omdat gewichtstoename aan vochtretentie kan worden toegeschreven. Deze vochtretentie kan weer geassocieerd worden met hartfalen.

Anemie

Een behandeling met rosiglitazon wordt in verband gebracht met een dosisgerelateerde 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 rosiglitazon in combinatietherapie met een sulfonylureumderivaat of met insuline lopen mogelijk het risico van dosisafhankelijke hypoglykemie. Verhoogde controle van de patiënt en een verlaging van de dosering van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Drievoudige orale combinatietherapie

Het gebruik van rosiglitazon in drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat wordt mogelijk in verband gebracht met een verhoogd risico op vochtretentie en hartfalen, alsmede op hypoglykemie (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen de patiënt vaker te controleren en het kan nodig zijn de dosering van het sulfonylureumderivaat aan te passen. Alvorens het besluit te nemen om met drievoudige orale combinatietherapie te starten dient het alternatief, het overzetten van de patiënt naar insuline, te zijn overwogen.

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.

Overige

Gedurende klinische studies hebben premenopauzale vrouwen rosiglitazon ontvangen.

Hoewel in preklinische studies (zie rubriek 5.3) een invloed op de hormonale balans is gezien, zijn geen significante ongewenste effecten waargenomen die geassocieerd zijn met menstruatiestoornissen. Bij patiënten met anovulatie, veroorzaakt door insulineresistentie, kan door de verhoogde gevoeligheid voor insuline de ovulatie weer op gang worden gebracht. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het zwangerschapsrisico. Als een patiënt zwanger wenst te worden of als zwangerschap optreedt, dient de behandeling te worden gestopt (zie rubriek 4.6).

Rosiglitazon dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Rosiglitazon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt tijdens gelijktijdig gebruik van CYP2C8 remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) of induceerders (bijvoorbeeld rifampicine). De bloedsuikerspiegel moet nauwgezet gevolgd worden. Aanpassing van de dosering van rosiglitazon, binnen het aanbevolen schema of veranderingen in de behandeling van diabetes mellitus moeten in overweging worden genomen (zie rubriek 4.5).

AVANDIA tabletten bevatten lactose en mogen daarom niet worden voorgeschreven aan patiënten met één van de volgende, zeldzame, erfelijke aandoeningen: galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Het tegelijkertijd 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 van dosisgerelateerde bijwerkingen, kan een afname van de dosering van rosiglitazon nodig zijn. Nauwgezette controle van de bloedsuikerspiegel moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

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

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

Gelijktijdig gebruik van de orale antidiabetica metformine, glibenclamide en acarbose had geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interacties met rosiglitazon tot gevolg. Een matige inname van alcohol gelijktijdig met rosiglitazon heeft geen invloed op de regulering van de bloedglucosespiegel.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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. Avandia dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Rosiglitazon is 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.

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

AVANDIA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gegevens uit klinisch onderzoek

De bijwerkingen voor elk behandelingsregime zijn hieronder aangegeven per orgaansysteem en absolute frequentie. Voor dosisgerelateerde bijwerkingen is de frequentie categorie een weergave van de hogere dosis 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 zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

In tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gevonden in klinische onderzoeken van meer dan 5000 met rosiglitazon behandelde patiënten. Binnen elke systeemorgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd in de tabel naar afnemende frequentie voor het rosiglitazon monotherapie behandelregime. 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

Bijwerking	Frequentie van bijwerking naar behandelingsregime			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
anemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
leukopenie			Vaak	
trombocytopenie			Vaak	
granulocytopenie				Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
hypercholesterolemie ¹	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
hypertriglyceridemie	Vaak		Vaak	
hyperlipemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
gewichtstoename	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
verhoogde eetlust	Vaak		Soms	
hypoglykemie		Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen				
duizeligheid*		Vaak	Vaak	
hoofdpijn*				Vaak
Hartaandoeningen				
hartfalen ²		Vaak	Vaak	Vaak
hartischemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen				
constipatie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen				
botfracturen ⁴	Vaak	Vaak	Vaak	
myalgie*				Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
oedeem	Vaak	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak

RSG - Rosiglitazon monotherapie; RSG + MET – Rosiglitazon met metformine; RSG + SU – Rosiglitazon met sulfonyleurea; RSG + MET + SU – Rosiglitazon met metformine en sulfonyleurea

*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 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 sulfonyleureumderivaat (ofwel in combinatie ofwel in tripeltherapie).

Hartfalen leek echter frequenter voor te komen met 8 mg rosiglitazon vergeleken met 4 mg rosiglitazon (totale dagelijkse dosis). Het voorkomen van hartfalen in drievoudige orale combinatietherapie was 1,4% in de dubbelblinde hoofdstudie, ten opzichte van 0,4% voor een combinatietherapie van metformine plus sulfonyleureumderivaat. 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. Bovendien toonde bij patiënten met congestief hartfalen NYHA klasse I-II een placebogecontroleerde een jaar durende trial verslechtering of mogelijke verslechtering van hartfalen aan bij 6,4% van de patiënten behandeld met rosiglitazon, vergeleken met 3,5% bij placebogebruikers.

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 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 dubbelblinde klinische studies met rosiglitazon was de incidentie van ALT-verhogingen van meer dan driemaal de bovengrens van normaal vergelijkbaar met placebo (0,2%) en geringer dan die van de actieve vergelijkingsmedicatie (0,5% metformine/sulfonyleureumderivaten). 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 de bijwerkingen genoemd in tabel 2 vastgesteld bij gebruik van rosiglitazon na goedkeuring. De frequenties worden gedefinieerd als: zelden $\geq 1/10.000$, <1/1000 en zeer zelden <1/10.000 waaronder geïsoleerde meldingen.

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

⁵ Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld. In zeer zeldzame gevallen is een fatale afloop gerapporteerd.

4.9 Overdosering

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

In het geval van een overdosis wordt aanbevolen een passende ondersteunende behandeling te beginnen op geleide van de klinische toestand van de patiënt. Rosiglitazon bindt zich in hoge mate aan plasma-eiwitten en wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: orale bloedglucoseverlagende middelen; thiazolidinedionen, ATC-code: A10 BG 02.

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

Preklinische gegevens

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 gehalte aan insuline en

voorkwam het optreden van hyperglykemie in type 2 diabetes diersmodellen. In ratten en muizen bleek dat rosiglitazon noch de insulinesecretie van de pancreas stimuleerde, noch hypoglykemie induceerde. De voornaamste metabooliet (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.

Klinische gegevens

De bloedglucoseverlagende effecten van rosiglitazon treden geleidelijk op met een bijna maximale verlaging van de FPG circa 8 weken na aanvang van de behandeling. De verbetering van de regulering van de bloedglucosespiegel wordt geassocieerd met verlaging van glucose zowel na vasten als na een maaltijd.

Rosiglitazon ging gepaard met een gewichtstoename. In studies naar het mechanisme werd voornamelijk aangetoond dat de gewichtstoename het gevolg is van toegenomen onderhuids vet en afgenomen visceraal en intrahepatisch vet.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme verminderde rosiglitazon de insulineresistentie en verbeterde het de functie van de β -cellen in de pancreas. Een verbetering van de regulering van de bloedglucosespiegel ging eveneens gepaard met significante verlagingen van de vrije vetzuren. Als gevolg van verschillende doch complementaire werkingsmechanismen, leidt een tweevoudige orale combinatietherapie van rosiglitazon met een sulfonyleureumderivaat of met metformine tot additieve effecten op de regulering van het bloedglucosegehalte bij type 2 diabetespatiënten.

In studies met een maximale duur van 3 jaar, bewerkstelligt rosiglitazon in een één- of tweemaal daagse dosering een blijvende verbetering van de bloedglucosewaarden (FPG en HbA1c). Een meer uitgesproken bloedglucose verlagend effect werd waargenomen bij patiënten met overgewicht. Een outcome studie (therapie-effect 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 2000 mg metformine) met een duur van 24 weken werd uitgevoerd bij 197 kinderen (10-17 jaar) met type 2 diabetes mellitus. Alleen in de metformine groep trad 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 bij kinderen geen nieuwe aspecten met betrekking tot de veiligheid gevonden ten opzichte van volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus. Er zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens op de lange termijn beschikbaar voor patiënten in de jeugdleefijd.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) was een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie met een behandelingsduur van 4-6 jaar (mediaanduur van 4 jaar) waarin rosiglitazon met doseringen van 4 tot 8 mg/dag is vergeleken met metformine (500 tot 2000 mg/dag) en glibenclamide (2,5 tot 15 mg/dag) bij 4.351 onbehandelde patiënten die recent zijn gediagnosticeerd (≤ 3 jaar) 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 (HR 0,37, betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,45) en met 32% vergeleken met metformine (HR 0,68, betrouwbaarheidsinterval 0,55-0,85) gedurende de duur van de studie tot 72 maanden behandeling. Dit vertaalt zich in een cumulatieve incidentie van falen van therapie van 10,3% voor met rosiglitazon, 14,8% voor met metformine en 23,3% voor met glibenclamide behandelde patiënten. Van de patiënten in de rosiglitazon-groep stopte 43% voortijdig, in de glibenclamide-groep 47% en in de metformine-groep 42%. Het staken van de therapie was om andere redenen dan falen van de monotherapie. De gevolgen van deze bevindingen op de progressie van de ziekte of op micro- of macrovasculaire parameters zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.8).

De in deze studie waargenomen bijwerkingen zijn consistent 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 behandeling 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 $C_{\max}$ (circa 20% tot 28%) en een vertraging in $t_{\max}$ (circa 1,75 uur) waargenomen. Deze kleine veranderingen zijn klinisch niet relevant en daarom 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 liter 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 (para-hydroxysulfaat) is zeer hoog (>99,99%).

Metabolisme

Rosiglitazon wordt in hoge mate gemetaboliseerd, waarbij geen enkele oorspronkelijke verbinding onveranderd wordt uitgescheiden. De belangrijkste metabolismeroutes zijn N-demethylering en hydroxylering, gevolgd door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur. De bijdrage van de voornaamste metaboliet (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 metabolismegerelateerde 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 terminale 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 terminale 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 (para-hydroxysulfaat) waarvoor een 8-voudige accumulatie wordt verwacht.

Bijzondere groepen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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, plasma ALT-spiegel (alleen bij de hond) en 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 verlaagt het de plasmaspiegels van deze hormonen, hetgeen resulteert 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 dikke darm cellen *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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

natriumzetmeelglycollaat (Type A)
hypromellose
microkristallijne cellulose
lactosemonohydraat
magnesiumstearaat

Filmcoating (Opadry roze OY-L-24803):

hypromellose 6cP
titaandioxide E171
macrogol 3000
lactosemonohydraat
glyceroltriacetaat
rood ijzeroxide E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 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/Aluminium). 7, 28, 84, 90 of 112 filmomhulde tabletten.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten 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/1/00/137/010-012, EU/1/00/137/015, EU/1/00/137/018

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2000.

Datum van laatste herziening: 11 juli 2005.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit medicijn is verkrijgbaar via de website van het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

BIJLAGE II

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

**A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

of

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

De gepubliceerde versie van de bijsluiter moet de naam en het adres bevatten van de fabrikant die verantwoordelijk is voor de vrijgifte van de partij in kwestie.

**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**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETEREKING TOT VEILIG EN
EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal er zorg voor dragen dat het systeem voor farmacovigilantie, zoals beschreven in versie 6.2 gepresenteerd in Module 1.8.1 van de vergunning voor het in de handel brengen, aanwezig is en functioneert voordat en terwijl het product op de markt is.

Risico Management Plan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich tot het uitvoeren van de studies en aanvullende farmacovigilantie-activiteiten, zoals overeengekomen in versie 4 van het Risico Management Plan (RMP), gepresenteerd in Module 1.8.2 van de vergunning voor het in de handel brengen en eventuele daarop volgende updates van het RMP overeengekomen door de CHMP.

Conform de richtlijn van het CHMP inzake risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik zal het bijgewerkte Risico Management Plan worden ingeleverd tegelijk met het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Daarnaast moet een bijgewerkt RMP worden ingediend.

- als er nieuwe informatie is ontvangen die invloed zou kunnen hebben op de huidige Veiligheidsspecificatie, het huidige Farmacovigilantieplan of de huidige risicominimalisatie-activiteiten
- binnen 60 dagen nadat belangrijke (farmacovigilantie of risicominimalisatie) doelen zijn bereikt
- op verzoek van de EMA

PSUR

Na de vernieuwing van de vergunning voor het in de handel brengen, zal de vergunninghouder jaarlijks een Periodic Safety Update Report (PSUR) indienen, tenzij anders besloten door de CHMP.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING OF, INDIEN DEZE ONTBREEKT, OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 2 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon

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

Elke tablet bevat rosiglitazonmaleaat overeenkomend met 2 mg rosiglitazon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten, eenheid-afleververpakking

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST 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/1/00/137/002 56 tabletten
EU/1/00/137/003 112 tabletten
EU/1/00/137/013 168 tabletten
EU/1/00/137/016 180 tabletten
EU/1/00/137/004 56 tabletten, eenheid-afleververpakking

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

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

avandia 2 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 2 mg tabletten
rosiglitazon

**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. OVERIG

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 4 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon

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

Elke tablet bevat rosiglitazonmaleaat overeenkomend met 4 mg rosiglitazon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten, eenheid-afleververpakking

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT 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/1/00/137/005 7 tabletten
EU/1/00/137/006 28 tabletten
EU/1/00/137/007 56 tabletten
EU/1/00/137/014 84 tabletten
EU/1/00/137/017 90 tabletten
EU/1/00/137/008 112 tabletten
EU/1/00/137/009 56 tabletten, eenheid-afleververpakking

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

avandia 4 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 4 mg tabletten
rosiglitazon

**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. OVERIG

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 8 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon

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

Elke tablet bevat rosiglitazonmaleaat overeenkomend met 8 mg rosiglitazon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

avandia 8 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AVANDIA 8 mg tabletten
rosiglitazon

**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. OVERIG

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

AVANDIA 2 mg filmomhulde tabletten
AVANDIA 4 mg filmomhulde tabletten
AVANDIA 8 mg filmomhulde tabletten
rosiglitazon

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

- **Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nogmaals 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 AVANDIA en waarvoor wordt het gebruikt**
- 2. Wat u moet weten voordat u AVANDIA inneemt**
- 3. Hoe wordt AVANDIA ingenomen**
- 4. Mogelijke bijwerkingen**
- 5. Hoe bewaart u AVANDIA**
- 6. Aanvullende informatie**

1. WAT IS AVANDIA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Avandia wordt gebruikt voor de behandeling van type 2 diabetes.

Personen met type 2 diabetes maken ofwel niet genoeg insuline (een hormoon dat het bloedsuikerniveau onder controle houdt), of ze reageren niet goed op insuline die door het lichaam zelf wordt gemaakt. Avandia helpt uw lichaam zodat het beter gebruik maakt van de insuline die het zelf maakt. Hierdoor wordt uw bloedsuikerspiegel tot een normaal niveau verlaagd.

Avandia kan alleen worden gebruikt of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (zoals metformine of een sulfonylureumderivaat).

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AVANDIA 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 Avandia volgens voorschrift inneemt.

Neem Avandia niet in:

- **als u allergisch** (overgevoelig) bent voor rosiglitazon of voor één van de andere bestanddelen van Avandia (zie rubriek 6)
- **als u een hartaanval heeft gehad of een ernstige angina**, die in een ziekenhuis wordt behandeld
- **als u lijdt aan hartfalen** of dit heeft gehad
- **als u een leveraandoening heeft**
- **als u diabetische ketoacidose heeft** (een complicatie van diabetes waardoor snel gewichtsverlies, misselijkheid of overgeven optreedt)

➔ **Raadpleeg uw arts** als u denkt dat één van bovenstaande punten betrekking heeft op u.
Gebruik in dat geval geen Avandia.

Wees extra voorzichtig met Avandia

Gebruik van Avandia wordt niet aangeraden bij personen onder de 18 jaar omdat er geen informatie beschikbaar is over de gevoeligheid en werkzaamheid.

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

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

Aandoeningen om in de gaten te houden

Avandia en andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes kunnen bestaande aandoeningen doen 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 starten met het gebruik van Avandia. 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).

Gebruik van andere geneesmiddelen

Vertel het 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 bloedsuikerniveau:

- gemfibrozil (gebruikt om de **cholesterol te verlagen**)
 - rifampicine (gebruikt voor de behandeling van **tuberculose** en andere infecties)
- ➔ **Vertel uw arts of apotheker als u enige van deze geneesmiddelen gebruikt.** Uw bloedsuiker zal worden gecontroleerd en zonodig kan uw dosis Avandia worden veranderd.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Gebruik van Avandia wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.** Vertel het uw arts als u zwanger bent of zwanger zou kunnen zijn voordat u Avandia gaat gebruiken.
- **Geef geen borstvoeding** terwijl u Avandia gebruikt. Bestanddelen van Avandia kunnen in de moedermelk terechtkomen en dit kan schadelijk zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Avandia bevat lactose

Avandia 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 AVANDIA INGENOMEN

Volg bij het innemen van Avandia 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 4 mg per dag. Dit kan worden ingenomen als één 4 mg tablet eenmaal daags of als één 2 mg tablet tweemaal daags.

Na ongeveer acht weken kan uw arts zonodig uw dosis verhogen. De maximale dosis is 8 mg Avandia per dag.

Hoe in te nemen

De tabletten dienen in hun geheel met een slok water doorgeslikt te worden. Avandia kan niet en zonder voedsel worden ingenomen.

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 Avandia 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 Avandia 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 het gebruik van Avandia

Gebruik Avandia zo lang als uw arts het voorschrijft. Als u stopt met het gebruik van Avandia zal uw bloedsuiker niet onder controle worden gehouden en kunt u zich onwel gaan voelen. Raadpleeg uw arts als u wilt stoppen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Avandia 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 Avandia 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 Avandia.**

Vocht vasthouden en hartfalen: Avandia 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 lichte fysieke inspanning zoals wandelen
- snelle gewichtstoename

- gezwollen enkels en 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 Avandia gebruikt in combinatie met andere middelen voor diabetes, dan is de kans groter dat uw bloedsuikerspiegel onder het normale niveau daalt.

Vroege symptomen van een laag bloedsuikerniveau 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 Avandia 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 (macula-oedeem), waardoor een vertroebeld zicht veroorzaakt kan worden, kan een probleem zijn voor diabetespatiënten. Nieuwe of verergerde gevallen van macula-oedeem hebben plaatsgevonden bij patiënten die Avandia en vergelijkbare geneesmiddelen gebruiken.

- ➔ **Besprek het met uw arts** als u zich zorgen maakt over uw zicht.

Botbreuken: botbreuken kunnen voorkomen bij diabetespatiënten. De kans hierop kan hoger zijn bij met name vrouwen die langer dan één jaar Avandia gebruiken. De meest voorkomende breuken zijn voet-, hand- en armbreuken.

Bijwerkingen die vaak voorkomen, 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
- verstopping
- zwelling (oedeem) vanwege het vasthouden van vocht

Bijwerkingen die zelden voorkomen, bij minder dan **1 op 1.000** personen:

- vloeistof 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

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen, bij minder dan **1 op 10.000** personen:

- allergische reacties
- snelle en buitensporige gewichtstoename, veroorzaakt door het vasthouden van vocht

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 AVANDIA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Avandia niet meer na de vervaldatum die vermeld staat op de verpakking achter EXP.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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 Avandia

Het werkzame bestanddeel is rosiglitazon. Avandia tabletten zijn verkrijgbaar in verschillende sterktes. Elke tablet bevat respectievelijk 2 mg, 4 mg of 8 mg rosiglitazon.

De andere bestanddelen zijn: natriumzetmeelglycollaat (type A), hypromellose, hypromellose 6cP, microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, titaandioxide (E171), macrogol 3000, lactosemonohydraat, glyceroltriacetaat en rood ijzeroxide (E172). De 4 mg tablet bevat ook gezuiverde talk en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Avandia eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Avandia 2 mg tabletten zijn roze en zijn gemerkt met 'GSK' op de ene zijde en '2' op de andere zijde. De tabletten worden geleverd in een blisterverpakking met 56, 112, 168 of 180 filmomhulde tabletten of 56 filmomhulde tabletten in een eenheidsdosisverpakking.

Avandia 4 mg tabletten zijn oranje en zijn gemerkt met 'GSK' op de ene zijde en '4' op de andere zijde. De tabletten worden geleverd in een blisterverpakking met 7, 28, 56, 84, 90 of 112 filmomhulde tabletten of 56 filmomhulde tabletten in een eenheidsdosisverpakking.

Avandia 8 mg tabletten zijn roodbruin en zijn gemerkt met 'GSK' op de ene zijde en '8' op de andere zijde. De tabletten worden geleverd in een blisterverpakking met 7, 28, 84, 90 of 112 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten 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, Verenigd Koninkrijk.

Fabrikant:

Glaxo Wellcome Production
ZI du Terras
53100 Mayenne, Frankrijk

of

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 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.
Тел.: + 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.

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Sími: + 354 530 3700

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit medicijn is verkrijgbaar via de website van het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>