

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 2 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder rosiglitazonmaleat tilsvarende 2 mg rosiglitazon.

Hjelpestoff

Inneholder laktose (omtrent 108 mg).

For en fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa filmdrasjerte tabletter merket "GSK" på den ene siden og "2" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rosiglitazon er indisert til behandling av pasienter med type 2 diabetes mellitus:

Som **monoterapi**

- til pasienter (spesielt overvektige pasienter) som er utilstrekkelig kontrollert ved hjelp av diett og mosjon og som ikke kan benytte metformin pga. kontraindikasjon eller intoleranse

Som **peroral dualterapi** i kombinasjon med

- metformin til pasienter (spesielt overvektige pasienter) som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross bruk av maksimal tolererbar dose metformin som monoterapi
- sulfonylurea, kun til pasienter som ikke kan benytte metformin pga. kontraindikasjon eller intoleranse og som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross bruk av et sulfonylurea som monoterapi

Som **peroral trippelterapi** i kombinasjon med

- metformin og sulfonylurea hos pasienter (spesielt overvektige pasienter) som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross peroral dualterapi (se pkt. 4.4)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rosiglitazonterapi startes vanligvis med 4 mg/dag. Dosen kan økes til 8 mg/dag etter 8 uker dersom bedre glykemisk kontroll er nødvendig. Hos pasienter som får rosiglitazon i kombinasjon med et sulfonylurea skal rosiglitazondosen kun økes til 8 mg/dag etter at en passende klinisk evaluering som undersøker pasientens risiko for å utvikle bivirkninger relatert til væskeretensjon er utført (se pkt. 4.4 og 4.8).

Rosiglitazon kan gis en eller to ganger om dagen.

Rosiglitazon kan tas med eller uten mat.

Eldre (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre.

Pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) og rosiglitazon skal derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene.

Pasienter med redusert leverfunksjon

Rosiglitazon skal ikke brukes til pasienter med redusert leverfunksjon.

Barn og ungdom

Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av rosiglitazon til pasienter under 10 år. For barn mellom 10 og 17 år finnes det begrensede data for rosiglitazon brukt som monoterapi (se pkt. 5.1 og 5.2). De tilgjengelige data viser ikke god nok effekt i den pediatrike populasjonen og derfor er slik bruk ikke anbefalt.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av rosiglitazon er kontraindisert hos pasienter med:

- Kjent overfølsomhet mot rosiglitazon eller noen av hjelpestoffene
- hjertesvikt eller tidligere kjent hjertesvikt (NYHA klasse I-IV)
- et akutt koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se pkt. 4.4)
- redusert leverfunksjon
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk pre-koma

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskeretensjon og hjertesvikt

Tiazolidindioner kan føre til væskeretensjon som kan forverre eller fremskynde tegn til eller symptomer på hjertesvikt. Rosiglitazon kan forårsake doseavhengig væskeretensjon. Muligheten for at væskeretensjon bidrar til en vektøkning skal undersøkes individuelt da rask og stor vektøkning har blitt rapportert svært sjelden som et tegn på væskeretensjon. Alle pasienter, særlig de som samtidig behandles med insulin eller sulfonylureapreparater, de som er i risikogruppen for utvikling av hjertesvikt og de som har redusert hjertefunksjon, skal overvåkes for tegn til og symptomer på bivirkninger relatert til væskeretensjon, inkludert vektøkning og hjertesvikt. Økt oppfølging av pasienten anbefales dersom rosiglitazon brukes i kombinasjon med metformin og insulin. Rosiglitazon skal seponeres dersom hjertestatus forverres.

Hjertesvikt ble også rapportert hyppigere hos pasienter med kjent hjertesviktanamnese; ødem og hjertesvikt ble også rapportert hyppigere hos eldre pasienter og hos pasienter med mild til moderat nyresvikt. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter over 75 år på grunn av begrenset erfaring med denne pasientgruppen. Siden NSAIDs og rosiglitazon begge forbindes med væskeretensjon kan samtidig bruk øke risikoen for ødem.

Kombinasjon med insulin

Det er observert øket forekomst av hjertesvikt i kliniske studier hvor rosiglitazon er blitt brukt i kombinasjon med insulin. Insulin og rosiglitazon er begge assosiert med væskeretensjon, samtidig administrering kan øke risikoen for ødem og kan øke risiko for iskemisk hjertesykdom. Insulin skal kun legges til etablert rosiglitazonterapi i spesielle tilfeller og under tett oppfølging.

Myokardiskemi

En retrospektiv analyse av data fra 42 sammenslåtte kliniske korttidsstudier indikerte at behandling med rosiglitazon kan være assosiert med en økt risiko for tilfeller av myokardiskemi. Tilgjengelige data angående risiko for myokardiskemi, gir imidlertid i sin helhet ingen endelig konklusjon (se pkt 4.8). Det er begrenset med data fra kliniske studier hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og/eller perifer arteriell sykdom. Som en forholdsregel er derfor ikke rosiglitazon anbefalt til disse pasientene, spesielt ikke til de med symptomer på myokardiskemi.

Akutt koronarsyndrom (ACS)

Pasienter med ACS har ikke vært studert i kliniske studier med rosiglitazon. På bakgrunn av muligheten for at slike pasienter kan utvikle hjertesvikt skal ikke rosiglitazon initieres hos pasienter med akutte koronare hendelser, og behandlingen skal stoppes i den akutte fasen (se pkt 4.3)

Monitorering av leverfunksjon

Det er rapportert enkelte tilfeller av hepatocellulær dysfunksjon etter at preparatet er kommet på markedet (se pkt. 4.8). Erfaring med bruk av rosiglitazon til pasienter med forhøyede leverenzymmer (ALAT > 2,5 ganger øver normal grense) er begrenset. Leverenzymene bør derfor sjekkes hos alle pasienter før behandling med rosiglitazon igangsettes og periodisk deretter basert på klinisk status. Behandling med rosiglitazon bør ikke initieres hos pasienter med forøkte leverenzymnivåer (ALAT > 2,5x øvre normal grense) eller med andre tegn til leversykdom. Dersom ALAT-verdiene øker til >3x øvre normal grense i løpet av behandling med rosiglitazon, skal disse verdiene verifiseres så raskt som mulig. Dersom ALAT-verdiene fremdeles er >3x øvre normal grense skal behandlingen avbrytes. Dersom en pasient utvikler symptomer som kan tyde på redusert leverfunksjon, som uforklarlig kvalme, oppkast, abdominal smerte, tretthet, anoreksi og/eller mørk urin, skal leverenzymverdiene kontrolleres. Beslutningen om å fortsette eller seponere behandlingen med rosiglitazon bør tas etter klinisk vurdering av laboratoriefunnene. Ved ikterus skal behandlingen seponeres.

Øyesykdommer

Rapporter etter markedsføring viser at nye tilfeller av eller forverrelse av diabetisk makulaødem, med nedsatt syn, har blitt rapportert ved bruk av tiazolidindioner, inkludert rosiglitazon. Mange av disse pasientene rapporterte samtidig perifert ødem. Det er uklart om det er en direkte sammenheng mellom rosiglitazon og makulaødem eller ikke, men forskriver skal være oppmerksom på muligheten for makulaødem dersom pasienter rapporterer synsforstyrrelser, og henvisning til øyelege skal vurderes.

Vektøkning

I kliniske studier med rosiglitazon er det observert tilfeller av doserelatert vektøkning, som var større ved samtidig bruk av insulin. Det anbefales derfor at pasientens vekt følges nøye, da vektøkning kan skyldes væskeretensjon som kan være assosiert med hjertesvikt.

Anemi

Behandling med rosiglitazon er forbundet med doserelatert reduksjon av hemoglobinnivå. Hos pasienter som har lave hemoglobinverdier før behandling med rosiglitazon initieres, vil det være økt risiko for anemi i løpet av behandlingen.

Hypoglykemi

Hos pasienter som bruker rosiglitazon i kombinasjonsterapi med et sulfonylureapreparat eller med insulin kan det oppstå doserelatert hypoglykemi. Økt oppfølging av pasienten og en dosereduksjon av tilleggspreparatet kan være nødvendig.

Peroral trippelterapi

Bruk av rosiglitazon i peroral trippelterapi i kombinasjon med metformin og en sulfonylureaforbindelse kan være assosiert med økt fare for væskeretensjon og hjertesvikt så vel som hypoglykemi (se pkt. 4.8). Økt oppfølging av pasienten er anbefalt og justering av sulfonylureadosen kan være nødvendig. Når peroral trippelterapi initieres skal også insulinbehandling vurderes som et alternativ.

Bensykdommer

Langtidsstudier viser økt forekomst av benfrakturer hos pasienter, særlig kvinner, som tar rosiglitazon (se pkt. 4.8). Flesteparten av frakturene har forekommet i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinner ble økning i forekomst sett etter første behandlingsår og vedvarte under langtidsbehandling. Risikoen for frakturer skal tas i betraktning hos pasienter, spesielt kvinner, behandlet med rosiglitazon.

Andre

Rosiglitazon er gitt til premenopausale kvinner i kliniske studier. Selv om det er observert hormonell ubalanse i prekliniske studier (se pkt.5.3) er det ikke observert vesentlige, uønskede menstruasjonsforstyrrelser. Som et resultat av forbedret insulinsensitivitet er gjenopptakelse av ovulasjon observert hos pasienter som har vært anovulatoriske på grunn av insulinresistens. Pasientene skal gjøres klar over muligheten for at de kan bli gravide, og dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir det mens hun står på behandling, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Rosiglitazon skal brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).

Rosiglitazon skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av CYP2C8 inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller indukere (f.eks. rifampicin). Glykemisk kontroll skal overvåkes nøye. Dosejusteringer av rosiglitazon innen anbefalte retningslinjer for dosering eller endring i behandling av diabetes skal vurderes (se pkt. 4.5).

AVANDIA tabletter inneholder laktose og bør derfor ikke gis til pasienter med arvelig galaktoseintoleranse, pasienter med en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller pasienter med glukose-galaktose malabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro studier viser at rosiglitazon hovedsakelig metaboliseres av CYP2C8, med CYP2C9 som et underordnet system.

Samtidig bruk av rosiglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av CYP2C8) doblet plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon. Da dette kan medføre en økning i risiko for doserelaterte bivirkninger, kan en reduksjon av rosiglitazondosen være nødvendig. Nøye overvåkning av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av rosiglitazon og rifampicin (en induker av CYP2C8) reduserte plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon med 66 %. Det kan ikke utelukkes at andre indukere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesurt) også kan påvirke plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon. En økning av rosiglitazondosen kan være nødvendig. Nøye overvåkning av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Klinisk signifikante interaksjoner med CYP2C9-substrater eller -hemmere forventes ikke.

Samtidig administrering av andre perorale antidiabetiske midler som metformin, glibenklamid og akarbose resulterte ikke i klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner med rosiglitazon. Moderat inntak av alkohol samtidig med rosiglitazon påvirket ikke glykemisk kontroll.

Det er ikke observert klinisk relevante interaksjoner med digoksin, warfarin (CYP2C9-substrat), eller CYP3A4-substratene nifedipin, etinylestradiol eller noretisteron etter samtidig administrering av rosiglitazon.

4.6 Graviditet og amming

Det er rapportert at rosiglitazon passerer human placenta og kan påvises i fostervev.

Det finnes ingen data fra bruk av rosiglitazon på gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos menneske er ukjent. Rosiglitazon skal ikke brukes under graviditet.

Det er funnet spor av rosiglitazon i melk hos forsøksdyr. Det er ikke kjent hvorvidt amming vil føre til at barnet blir eksponert for legemidlet. Rosiglitazon skal derfor ikke brukes av kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

AVANDIA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Data fra kliniske studier

Bivirkninger sett ved monoterapibehandling med rosiglitazon og de ulike kombinasjonsbehandlingene er listet opp nedenfor etter det organsystem som påvirkes, og i absolutt forekomst. For doserelaterte bivirkninger vises forekomsten ved høyeste dosering av rosiglitazon. Forekomstkategoriene tar ikke hensyn til andre faktorer, inkludert ulik varighet av ulike studier, forhold som var til stede da studien startet og pasientens karakteristika ved oppstart. Forekomstkategoriene bivirkningene er tildelt er basert på erfaring fra kliniske studier, og vil muligens ikke reflektere forekomsten av bivirkninger som oppstår i en vanlig klinisk praksis. Forekomster er definert som: Svært vanlige $\geq 1/10$; vanlige $\geq 1/100$, $<1/10$; og mindre vanlige $\geq 1/1000$, $<1/100$.

Tabell 1 lister opp bivirkninger identifisert fra oversikter over kliniske studier hvor flere enn 5000 pasienter behandlet med rosiglitazon er inkludert. Bivirkninger sett ved monoterapibehandling med rosiglitazon innen hver organsystemklasse er listet i tabellen etter avtagende forekomst. Bivirkninger innen hver frekvensgruppe er listet etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Forekomst av bivirkninger identifisert i data fra kliniske studier

Bivirkning	Forekomst av bivirkning ved ulike behandlingsregimer			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Leukopeni			Vanlig	
Trombocytopeni			Vanlig	
Granulocytopeni				Vanlig
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Hypertriglyseridemi	Vanlig		Vanlig	
Hyperlipemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Vektøkning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Økt appetitt	Vanlig		Mindre vanlig	
Hypoglykemi		Vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet*		Vanlig	Vanlig	
Hodepine*				Vanlig
Hjertesykdommer				
Hjertesvikt ²		Vanlig	Vanlig	Vanlig
Iskemisk hjertesykdom ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer				
Forstoppelse	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	Vanlig	
Myalgi*				Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Ødem	Vanlig	Vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig

RSG - Rosiglitazon monoterapi; RSG + MET – Rosiglitazon og metformin; RSG + SU – Rosiglitazon og sulfonylurea; RSG + MET + SU – Rosiglitazon, metformin og sulfonylurea

*Data fra placebogrupeer i kliniske studier viser at forekomsten av disse bivirkningene i slike grupper er "vanlige".

¹ Hyperkolesterolemi ble rapportert hos opp til 5,3 % av pasienter behandlet med rosiglitazon (mono-, dual- eller trippelaterapi). De forhøyede total kolesterolnivåene var assosiert med økning i både LDLc og HDLc, men forholdet total kolesterol: HDLc var uforandret eller forbedret i langtidsstudier. Disse økningene var generelt milde til moderate og krevde vanligvis ikke seponering av behandling.

² En økt forekomst av hjertesvikt ble observert når rosiglitazon ble lagt til behandlingsregimer med sulfonylurea (enten som peroral dual- eller trippelaterapi), og syntes høyere med 8 mg rosiglitazon enn med 4 mg rosiglitazon (total dagsdose). Forekomsten av hjertesvikt ved bruk av peroral trippelaterapi var 1,4 % i den største dobbeltblinde studien, sammenliknet med 0,4 % for peroral dualaterapi med metformin og sulfonylurea. Forekomsten av hjertesvikt i kombinasjon med insulin (rosiglitazon lagt til etablert insulineterapi) var 2,4 %, for insulin alene, 1,1 %. Hos pasienter med hjertesvikt NYHA klasse

I-II, viste i tillegg en placebokontrollert studie av et års varighet forverring eller mulig forverring av hjertesvikt hos 6,4 % av pasienter behandlet med rosiglitazon, sammenliknet med 3,5 % hos de som fikk placebo.

³ I en retrospektiv analyse av data fra 42 sammenslåtte kliniske korttidsstudier var totalforekomsten av hendelser som typisk assosieres med iskemisk hjertesykdom høyere for regimer som inneholdt rosiglitazon, 2,00 % mot kombinert legemiddel- og placebosammenlikningsregime, 1,53 % [hazard ratio (HR) 1,30 (95 % konfidensintervall (KI) 1,004 -1,69)]. Risikoen var økt når rosiglitazon ble lagt til pågående insulinbehandling og hos pasienter som tok nitrater for kjent iskemisk hjertesykdom. I en oppdatering til denne retrospektive analysen, ble det funnet at total forekomst av hendelser som typisk assosieres med iskemisk hjertesykdom ikke var statistisk annerledes for regimer som inneholdt rosiglitazon, 2,21 % mot kombinert legemiddel- og placebosammenlikningsregime, 2,08 (HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)). Oppdateringen inkluderte ytterligere 10 studier som oppfylte inklusjonskriteriene, men som ikke var tilgjengelige ved tidspunktet for original analyse. I en prospektiv studie designet for å evaluere kardiovaskulær risiko av rosiglitazon (gjennomsnittlig oppfølging på 5,5 år), var forekomst av kardiovaskulær død eller hospitalisering (primært endepunkt) tilsvarende mellom rosiglitazon og aktive komparatorer (HR 0,99 (95 % KI 0,85-1,16)). To andre randomiserte prospektive langtidsstudier (9620 pasienter, studievarighet > 3 år i hver studie), som sammenliknet rosiglitazon med annen godkjent oral antidiabetisk behandling eller placebo har ikke kunnet bekrefte eller ekskludere potensiell risiko for iskemisk hjertesykdom. Samlet sett kan det ut fra de foreliggende data ikke trekkes noen sikker konklusjon om risikoen for iskemisk hjertesykdom.

⁴ Langtidsstudier viser en økt forekomst av benfrakturer hos pasienter, særlig kvinner, som tar rosiglitazon. I en monoterapi studie var forekomsten for kvinner i rosiglitazongruppen 9,3 % (2,7 pasienter per 100 pasientår) versus 5,1 % (1,5 pasienter per 100 pasientår) for metformin eller 3,5 % (1,3 pasienter per 100 pasientår) for glibenklamid. I en annen langtidsstudie ble det sett en økt forekomst av benfrakturer hos pasienter på kombinasjonsterapi med rosiglitazon sammenliknet med aktiv kontroll (8,3 % versus 5,3 %, risikoforhold 1,57 (95 % KI 1,26-1,97)). Risiko for frakturer viste seg å være høyere hos kvinner i forhold til kontrollgruppe (11,5 % versus 6,3 %, risikoforhold 1,82 (95 % KI 1,37-2,41)), enn hos menn i forhold til kontrollgruppe (5,3 % versus 4,3 %, risikoforhold 1,23 (95 % KI 0,85-1,77)). Ytterligere data med lengre oppfølgingstid er nødvendig for å avgjøre om det også er en økt risiko for frakturer hos menn. De fleste av frakturene ble rapportert å være i overekstremiteter eller distale underekstremiteter.

Forekomsten av forhøyet ALAT (3 x øvre normalgrense) i dobbeltblinde kliniske studier med rosiglitazon var lik placebogruppen (0,2 %) og mindre enn det som forekom med aktive sammenlignbare substanser (0,5 % for metformin og sulfonyleurea). Totalforekomsten av bivirkninger fra lever- og galle system var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og ens med placebo.

Data fremkommet etter markedsføring

I tillegg til de bivirkningene som ble sett i kliniske studier, har bivirkninger som er listet i tabell 2 blitt sett når rosiglitazon har blitt brukt etter markedsføring. Forekomster er definert som: Sjeldne $\geq 1/10,000$, $< 1/1000$ og svært sjeldne $< 1/10,000$ inkludert isolerte tilfeller.

Tabell 2. Forekomst av bivirkninger i data fremkommet etter markedsføring

Bivirkning	Forekomst
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Rask og stor vektøkning	Svært sjelden
Forstyrrelser i immunsystemet (se Hud- og underhudssykdommer)	
Anafylaktisk reaksjon	Svært sjelden
Øyesykdommer	
Makulaødem	Sjelden
Hjertesykdommer	
Hjertesvikt/lungeødem	Sjelden
Sykdommer i lever og galleveier	
Lever dysfunksjon, primært vist ved forhøyede leverenzymverdier ⁵	Sjelden
Hud- og underhudssykdommer (se Forstyrrelser i immunsystemet)	
Angioødem	Svært sjelden
Hudreaksjoner (f.eks urtikaria, pruritus, utslett)	Svært sjelden

⁵ Sjeldne tilfeller av forhøyde leverenzymverdier og hepatocellulær dysfunksjon er rapportert. I svært sjeldne tilfeller er fatalt forløp blitt rapportert.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrensede data for overdosering hos mennesker. Friske frivillige har i kliniske studier blitt gitt enkeltdoser på opptil 20 mg uten bivirkning.

Ved overdosering anbefales hensiktsmessig støttebehandling ut i fra pasientens kliniske status. Rosiglitazon er sterkt proteinbundet, og utskilles ikke ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler til oralt bruk; tiazolidindioner; ATC-kode: A10 BG 02

Rosiglitazon er en selektiv agonist på PPAR γ (peroksisomal proliferatoraktivert gammakjernereseptor) og tilhører tiazolidindionklassen av antidiabetiske midler. Legemidlet reduserer blodsukkernivået ved å redusere insulinresistensen i fettvev, skjelettmuskulatur og lever.

Prekliniske data

Den antihyperglykemiske effekten av rosiglitazon er vist i flere dyremodeller av type 2 diabetes. I tillegg opprettholdt rosiglitazon β -cellefunksjonen. Dette ble vist ved øket celleøymasse og insulinmengde i bukspyttkjertelen. Samtidig hindret rosiglitazon utviklingen av symptomgivende hyperglykemi i dyremodeller av type 2 diabetes. Rosiglitazon stimulerte ikke insulinsekresjon fra pankreas og forårsaket ikke hypoglykemi hos rotter og mus. Hovedmetabolitten (para-hydrokysulfat), som har høy affinitet til oppløselig PPAR γ reseptor hos mennesket, viste seg å være relativt potent i glukosetoleransetest i overvektige mus. Klinisk relevans av denne observasjonen er ikke fullstendig klarlagt.

Data fra kliniske studier

Den glukosereduserende effekten av rosiglitazon kommer gradvis, med tilnærmet maksimal reduksjon i fastende plasmaglukose (FPG) etter omlag 8 ukers behandling. Den bedrede glykemiske kontrollen er assosiert med reduksjon av både fastende og postprandiale glukoseverdier.

Behandling med rosiglitazon er forbundet med vektøkning. I mekanistiske studier er det vist at vektøkningen i all hovedsak skyldes økt subkutan fett, mens visceralt og intrahepatisk fett reduseres.

I overensstemmelse med virkningsmekanismen reduserte rosiglitazon insulinresistens og forbedret β -celle-funksjonen i pankreas. Forbedret glykemisk kontroll ble også forbundet med signifikant reduksjon av frie fettsyrer. Som følge av forskjellige, men komplementære virkningsmekanismer gir peroral dualterapi additive effekter på glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes.

I studier med maksimal observasjonstid på tre år, resulterte behandling med rosiglitazon, gitt en eller to ganger daglig, i en vedvarende forbedring av glykemisk kontroll (FPG og HbA1c). En mer uttalt glukosesenkende effekt ble observert hos overvektige pasienter. Endepunktstudier er ikke fullført med rosiglitazon. Derfor har ikke de langtidsfordeler som forbindes med forbedret glykemisk kontroll blitt vist.

En aktivt kontrollert klinisk studie (rosiglitazon opptil 8 mg/dag eller metformin opptil 2000 mg/dag) av 24 ukers varighet ble utført hos 197 barn (10-17 år) med type 2 diabetes. Det var kun i metformingruppen at bedring i HbA1c fra baseline var statistisk signifikant. Rosiglitazon viste ikke non-inferiority i forhold til metformin. Etter behandling med rosiglitazon ble ingen nye bivirkninger sett hos barn i forhold til hos voksne pasienter med type 2 diabetes. Ingen langtidseffekt og sikkerhetsdata er tilgjengelig i den pediatrike populasjonen.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var en multisenter, dobbelt-blindet, kontrollert studie med en behandlingsvarighet på 4-6 år (median varighet på 4 år), hvor rosiglitazon med doser fra 4-8 mg/dag ble sammenlignet med metformin (500 mg til 2000 mg/dag) og glibenklamid (2,5 mg til 15 mg/dag) i 4351 tidligere ubehandlede personer som nylig var diagnostisert (≤ 3 år) med type 2 diabetes. Behandling med rosiglitazon reduserte betydelig risikoen for monoterapisvikt (FPG $> 10,0$ mmol/L) med 63 % i forhold til glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85) under forløpet av studien (inntil 72 måneder behandling). Dette betyr en kumulativ forekomst av behandlingssvikt på 10,3 % for rosiglitazon, 14,8 % for metformin og 23,3 % for glibenklamid behandlede pasienter. Samlet sett trakk henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % av pasientene i rosiglitazon, glibenklamid og metformin gruppene seg på grunn av andre årsaker enn monoterapisvikt. Påvirkningen av disse funnene på sykdomsprogresjonen eller på mikrovaskulær eller makrovaskulær resultater har ikke blitt bestemt (se pkt 4.8). I denne studien var bivirkningene observert i overensstemmelse med bivirkningsprofilen for hver av behandlingene, inkludert fortsatt vektøkning med rosiglitazon. Det ble også observert en økt forekomst av benfrakturer hos kvinner behandlet med rosiglitazon (se pkt 4.4 og 4.8).

RECORD-studien (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4447 pasienter), åpen, prospektiv, kontrollert studie (gjennomsnittlig oppfølging 5,5 år), der pasienter med type II diabetes, som var utilstrekkelig kontrollert med metformin eller sulfonylurea, ble randomisert til tilleggsbehandling med enten rosiglitazon, metformin eller sulfonylurea. Pasientene hadde hatt diabetes i gjennomsnittlig ca. 7 år. Primært endepunkt var kardiovaskulær hospitalisering (inkludert hospitalisering grunnet hjertesvikt) eller kardiovaskulær død. Gjennomsnittlige doser ved avslutning av randomisert behandling er satt opp i tabellen nedenfor:

Randomisert behandling†	Gjennomsnittlig dose ved avslutning av randomisert behandling
Rosiglitazone (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonylurea (i tillegg til initial metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg

Metformin (i tillegg til initial sulfonfylurea)	1995,5 (682,6) mg
---	-------------------

*Tilsvarende effektive doser (f.eks. omtrentlig halv maksimal dose) av andre sulfonfylureaer (glibenklamid og glicazid).

†Pasienter som tok angitt behandling som randomisert, i kombinasjon med riktig grunnbehandling og med evaluerbare data.

Det ble ikke observert forskjell i antall verifiserte primære endepunktshendelser for rosiglitazon (321/2220) versus aktiv kontroll (323/2227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16), og det forhåndsdefinerte non-inferiority kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p = 0,02$) ble møtt. HR og KI for de viktigste sekundære endepunkt var: Total dødelighet (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akutt hjerteinfarkt, slag) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akutt hjerteinfarkt (HR 1,14, KI 0,8-1,63), og slag (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder var dualbehandling med rosiglitazon non-inferior i forhold til kombinasjon av sulfonfylurea og metformin når det gjaldt reduksjon av HbA1c. Endelig analyse ved 5 år, viste at gjennomsnittlig reduksjon av HbA1c fra utgangsverdi (baseline) var 0,14 % hos pasienter på rosiglitazon i tillegg til metformin, versus en økning på 0,17 % hos pasienter på sulfonfylurea i tillegg til metformin. Dette ble observert under behandling med randomisert dualbehandling ($p < 0,0001$ for forskjell i behandling). En gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c på 0,24 % ble sett hos pasienter der rosiglitazon ble lagt til sulfonfylurea, versus en reduksjon i HbA1c på 0,10 % hos pasienter der metformin ble lagt til sulfonfylurea ($p = 0,0083$ for forskjell i behandling). Det var en signifikant økning av hjertesvikt (fatal og ikke-fatal) (HR 2,10, KI 1,35-3,27) og benfrakturer (risikoforhold 1,57, KI 1,26-1,97), der rosiglitazon var en del av behandlingen, sammenliknet med aktiv kontroll (se avsnitt 4.4 og 4.8). Totalt 564 pasienter trakk seg fra kardiovaskulær oppfølging. Dette utgjorde 12,3 % av rosiglitazonpasientene og 13 % av kontrollpasientene og tilsvarte at 7,2 % tapte pasientår i oppfølging av kardiovaskulære hendelser, og 2,0 % tapte pasientår i oppfølging av total dødelighet uavhengig av årsak.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av rosiglitazon etter 4 og 8 mg peroral dosering er ca. 99 %. Maksimal plasmakonsentrasjon av rosiglitazon oppnås etter ca. 1 time. Plasmakonsentrasjonen er omtrent proporsjonal med dosering ved terapeutiske doser.

Administrering av rosiglitazon sammen med mat sammenliknet med fastende dosering ga ingen endring i biologisk tilgjengelighet (AUC), men en liten reduksjon i C_{maks} (ca. 20-28 %) og en forsinkelse i t_{maks} (ca. 1,75 time) ble observert. Disse endringene er ikke av klinisk betydning, og det er følgelig ikke påkrevd å gi rosiglitazon på noe spesielt tidspunkt i forhold til måltider. Absorpsjonen av rosiglitazon påvirkes ikke av økninger i ventrikkel pH.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til rosiglitazon er ca. 14 liter hos friske frivillige. Rosiglitazon har høy plasmaproteinbindingsgrad (ca. 99,8 %) som ikke påvirkes av konsentrasjonen eller alder. Proteinbindingen av hovedmetabolitten (para-hydroksy-sulfat) er svært høy (>99,99 %).

Metabolisme

Rosiglitazon metaboliseres i utstrakt grad, og det er ingen utskillelse av uforandret modersubstans. Metabolismeveiene som benyttes er hovedsakelig N-demetylering og hydroksylering, etterfulgt av konjugering med sulfat og glukuronsyre. Medvirkningen av hovedmetabolitten (para-hydroksy-sulfat) til den totale antidiabetiske virkning av rosiglitazon er ikke fullstendig klarlagt hos mennesker, og det kan ikke utelukkes at metabolitten bidrar til aktiviteten. Dette representerer ikke noe sikkerhetsproblem med tanke på spesielle målgrupper, da redusert leverfunksjon er en kontraindikasjon og fase III kliniske studier inkluderte et betydelig antall eldre pasienter og pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

In vitro studier viser at rosiglitazon hovedsakelig metaboliseres via CYP2C8, men med et mindre bidrag via CYP2C9.

Siden rosiglitazon ikke hemmer CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A signifikant *in vitro*, er det liten sannsynlighet for signifikante metabolisemerkerte interaksjoner med substanser som metaboliseres via disse P450-enzymene. Rosiglitazon viste moderat hemming av CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) og lite hemming av CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se pkt. 4.5). En interaksjonsstudie utført *in vivo* med warfarin indikerte at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substanser *in vivo*.

Eliminasjon

Total plasmaclearance for rosiglitazon er ca. 3 l/t og absolutt halveringstid er ca. 3 til 4 timer. Det finnes ikke data som indikerer en uventet akkumulering av rosiglitazon etter dosering en eller to ganger daglig. Utskillelsen skjer hovedsakelig via urin hvor anslagsvis 2/3 elimineres, mens ca. 25 % utskilles via fæces. Intakt substans utskilles ikke i urin eller fæces. Absolutt halveringstid ved bruk av radioaktiv måling var ca. 130 timer, noe som indikerer at utskillelsen av metabolittene er meget langsom. Det forventes akkumulering av metabolittene ved gjentatt dosering, særlig av hovedmetabolitten (para-hydroksy-sulfat) hvor man forventer en 8-dobling.

Spesielle pasientgrupper

Kjønn: Sammenstilte data for pasientpopulasjonen har i farmakokinetiske analyser ikke vist noen markert forskjell mellom kjønnene med hensyn til rosiglitazons farmakokinetikk.

Eldre: Sammenstilte data for pasientpopulasjonen har i farmakokinetiske analyser vist at alder ikke påvirket farmakokinetikken til rosiglitazon i signifikant grad.

Barn og ungdom: Populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte 96 pediatriske pasienter mellom 10 og 18 år som veide 35 til 178 kg viser liknende gjennomsnittlig CL/F hos barn og voksne.

Individuell CL/F i den pediatriske populasjon befant seg i det samme området som individuelle voksne data. CL/F ser ut til å være uavhengig av alder, men øker med økt vekt i den pediatriske populasjon.

Redusert leverfunksjon: Hos cirrhøse pasienter med moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon, var ubundet C_{maks} og AUC henholdsvis to og tre ganger høyere enn hos normale individer.

Variasjonen mellom individene var stor, AUC for ubundet substans varierte med 7 x AUC mellom pasientene.

Redusert nyrefunksjon: Det er ingen klinisk forskjell i farmakokinetikken til rosiglitazon hos pasienter med redusert nyrefunksjon, eller hos kroniske dialysepasienter som har nådd siste stadium av en nyresykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger observert i dyrestudier med mulig klinisk betydning er: Økning i plasmavolum ledsaget av en reduksjon av parametere for røde blodceller og økt vekt av hjertet. Det ble observert en økning av levervekt, plasma ALAT (bare hos hund) og en økning av fettvev. Lignende effekter er sett med andre tiazolidindioner.

I reproduksjonstoksiske studier har tilførsel av rosiglitazon til rotter som befinner seg midtveis eller sent i drektigheten ført til fosterdød og hemmet fosterutvikling. I tillegg hemmet rosiglitazon syntesen av ovarialt østradiol og progesteron, og reduserte plasmanivåene av disse hormonene, med påfølgende effekter på oestrus/reproduksjonssyklus og fertilitet (se pkt.4.4).

I dyremodeller med familiær adenomatøs polypose (FAP) førte behandling med rosiglitazon, i doser 200 ganger høyere enn farmakologisk aktiv dose, til forøkt tumorforekomst i colon. Betydningen av denne observasjonen er ikke kjent. Derimot fremskyndet behandling med rosiglitazon differensiering og reversering av mutagene forandringer i humane coloncancer celler *in vitro*. Rosiglitazon var ikke gentoksiske i en serie av *in vivo* og *in vitro* gentoksiske studier, og det var ingen tegn til colontumorer etter behandling med rosiglitazon i livstidsstudier utført på to gnagerarter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Natriumstivelseglykollat (type A)
Hydroksypropylmetylcellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Filmdrasjé (Opadry rosa OY-L-24802):

Hydroksypropylmetylcellulose 6cP
Titandioksid E171
Makrogol 3000
Laktosemonohydrat
Glyseroltriacetat
Jernoksid rød E172

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig blisterpakning (PVC/aluminium). 56, 112, 168 eller 180 filmdrasjerte tabletter eller 56 filmdrasjerte tabletter, endosepakning.

Alle pakningsstørrelser vil muligens ikke bli markedsført.

6.6 Spesielle forhold/regler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/002/NO-004/NO, EU/1/00/137/013/NO, EU/1/00/137/016/NO

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

MT-dato for første gang: 11. juli 2000
Siste fornyelse: 11. juli 2005

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 4 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder rosiglitazonmaleat tilsvarende 4 mg rosiglitazon.

Hjelpestoff

Inneholder laktose (omtrent 105 mg).

For en fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Orange filmdrasjerte tabletter merket "GSK" på den ene siden og "4" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rosiglitazon er indisert til behandling av pasienter med type 2 diabetes mellitus:

Som **monoterapi**

- til pasienter (spesielt overvektige pasienter) som er utilstrekkelig kontrollert ved hjelp av diett og mosjon og som ikke kan benytte metformin pga. kontraindikasjon eller intoleranse

Som **peroral dualterapi** i kombinasjon med

- metformin til pasienter (spesielt overvektige pasienter) som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross bruk av maksimal tolererbar dose metformin som monoterapi
- sulfonylurea, kun til pasienter som ikke kan benytte metformin pga. kontraindikasjon eller intoleranse og som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross bruk av et sulfonylurea som monoterapi

Som **peroral trippelterapi** i kombinasjon med

- metformin og sulfonylurea hos pasienter (spesielt overvektige pasienter) som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross peroral dualterapi (se pkt. 4.4)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Erfaringer med rosiglitazon fra kliniske studier begrenser seg til tre år. Nytteten av langtidsbehandling med rosiglitazon er ikke dokumentert (se pkt.5.1).

Rosiglitazonterapi startes vanligvis med 4 mg/dag. Dosen kan økes til 8 mg/dag etter 8 uker dersom bedre glykemisk kontroll er nødvendig. Hos pasienter som får rosiglitazon i kombinasjon med et sulfonylurea skal rosiglitazondosen kun økes til 8 mg/dag etter at en passende klinisk evaluering som undersøker pasientens risiko for å utvikle bivirkninger relatert til væskeretensjon er utført (se pkt. 4.4 og 4.8).

Rosiglitazon kan gis en eller to ganger om dagen.

Rosiglitazon kan tas med eller uten mat.

Eldre (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre.

Pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) og rosiglitazon skal derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene.

Pasienter med redusert leverfunksjon

Rosiglitazon skal ikke brukes til pasienter med redusert leverfunksjon.

Barn og ungdom

Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av rosiglitazon til pasienter under 10 år. For barn mellom 10 og 17 år finnes det begrensede data for rosiglitazon brukt som monoterapi (se pkt. 5.1 og 5.2). De tilgjengelige data viser ikke god nok effekt i den pediatrike populasjonen og derfor er slik bruk ikke anbefalt.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av rosiglitazon er kontraindisert hos pasienter med:

- Kjent overfølsomhet mot rosiglitazon eller noen av hjelpestoffene som inngår i tablett
- hjertesvikt eller tidligere kjent hjertesvikt (NYHA klasse I-IV)
- et akutt koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se pkt. 4.4)
- redusert leverfunksjon
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk pre-koma

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskeretensjon og hjertesvikt

Tiazolidindioner kan føre til væskeretensjon som kan forverre eller fremskynde tegn til eller symptomer på hjertesvikt. Rosiglitazon kan forårsake doseavhengig væskeretensjon. Muligheten for at væskeretensjon bidrar til en vektøkning skal undersøkes individuelt da rask og stor vektøkning har blitt rapportert svært sjelden som et tegn på væskeretensjon. Alle pasienter, særlig de som samtidig behandles med insulin eller sulfonylureapreparater, de som er i risikogruppen for utvikling av hjertesvikt og de som har redusert hjertefunksjon, skal overvåkes for tegn til og symptomer på bivirkninger relatert til væskeretensjon, inkludert vektøkning og hjertesvikt. Økt oppfølging av pasienten anbefales dersom rosiglitazon brukes i kombinasjon med metformin og insulin. Rosiglitazon skal seponeres dersom hjertestatus forverres.

Hjertesvikt ble også rapportert hyppigere hos pasienter med kjent hjertesviktanamnese; ødem og hjertesvikt ble også rapportert hyppigere hos eldre pasienter og hos pasienter med mild til moderat nyresvikt. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter over 75 år på grunn av begrenset erfaring med denne pasientgruppen. Siden NSAIDs og rosiglitazon begge forbindes med væskeretensjon kan samtidig bruk øke risikoen for ødem.

Kombinasjon med insulin

Det er observert øket forekomst av hjertesvikt i kliniske studier hvor rosiglitazon er blitt brukt i kombinasjon med insulin. Insulin og rosiglitazon er begge assosiert med væskeretensjon, samtidig administrering kan øke risikoen for ødem og kan øke risiko for iskemisk hjertesykdom. Insulin skal kun legges til etablert rosiglitazonterapi i spesielle tilfeller og under tett oppfølging.

Myokardiskemi

En retrospektiv analyse av data fra 42 sammenslåtte kliniske korttidsstudier indikerte at behandling med rosiglitazon kan være assosiert med en økt risiko for tilfeller av myokardiskemi. Tilgjengelige data angående risiko for myokardiskemi, gir imidlertid i sin helhet ingen endelig konklusjon (se pkt 4.8). Det er begrenset med data fra kliniske studier hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og/eller perifer arteriell sykdom. Som en forholdsregel er derfor ikke rosiglitazon anbefalt til disse pasientene, spesielt ikke til de med symptomer på myokardiskemi.

Akutt koronarsyndrom (ACS)

Pasienter med ACS har ikke vært studert i kliniske studier med rosiglitazon. På bakgrunn av muligheten for at slike pasienter kan utvikle hjertesvikt skal ikke rosiglitazon initieres hos pasienter med akutte koronare hendelser, og behandlingen skal stoppes i den akutte fasen (se pkt 4.3)

Monitorering av leverfunksjon

Det er rapportert enkelte tilfeller av hepatocellulær dysfunksjon etter at preparatet er kommet på markedet (se pkt. 4.8). Erfaring med bruk av rosiglitazon til pasienter med forhøyede leverenzymmer (ALAT > 2,5 ganger øver normal grense) er begrenset. Leverenzymene bør derfor sjekkes hos alle pasienter før behandling med rosiglitazon igangsettes og periodisk deretter basert på klinisk status. Behandling med rosiglitazon bør ikke initieres hos pasienter med forøkte leverenzymnivåer (ALAT > 2,5x øvre normal grense) eller med andre tegn på leversykdom. Dersom ALAT-verdiene øker til >3x øvre normal grense i løpet av behandling med rosiglitazon, skal disse verdiene verifiseres så raskt som mulig. Dersom ALAT-verdiene fremdeles er >3x øvre normal grense skal behandlingen avbrytes. Dersom en pasient utvikler symptomer som kan tyde på redusert leverfunksjon, som uforklarlig kvalme, oppkast, abdominal smerte, tretthet, anoreksi og/eller mørk urin, skal leverenzymverdiene kontrolleres. Beslutningen om å fortsette eller seponere behandlingen med rosiglitazon bør tas etter klinisk vurdering av laboratoriefunnene. Ved ikterus skal behandlingen seponeres.

Øyesykdommer

Rapporter etter markedsføring viser at nye tilfeller av eller forverrelse av diabetisk makulaødem, med nedsatt syn, har blitt rapportert ved bruk av tiazolidindioner, inkludert rosiglitazon. Mange av disse pasientene rapporterte samtidig perifert ødem. Det er uklart om det er en direkte sammenheng mellom rosiglitazon og makulaødem eller ikke, men forskriver skal være oppmerksom på muligheten for makulaødem dersom pasienter rapporterer synsforstyrrelser, og henvisning til øyelege skal vurderes.

Vektøkning

I kliniske studier med rosiglitazon er det observert tilfeller av doserelatert vektøkning, som var større ved samtidig bruk av insulin. Det anbefales derfor at pasientens vekt følges nøye, da vektøkning kan skyldes væskeretensjon som kan være assosiert med hjertesvikt.

Anemi

Behandling med rosiglitazon er forbundet med doserelatert reduksjon av hemoglobinnivå. Hos pasienter som har lave hemoglobinverdier før behandling med rosiglitazon initieres vil det være økt risiko for anemi i løpet av behandlingen.

Hypoglykemi

Hos pasienter som bruker rosiglitazon i kombinasjonsterapi med et sulfonylureapreparat eller med insulin kan det oppstå doserelatert hypoglykemi. Økt oppfølging av pasienten og en dosereduksjon av tilleggspreparatet kan være nødvendig.

Peroral trippelterapi

Bruk av rosiglitazon i peroral trippelterapi i kombinasjon med metformin og en sulfonylureaforbindelse kan være assosiert med økt fare for væskeretensjon og hjertesvikt så vel som hypoglykemi (se pkt. 4.8). Økt oppfølging av pasienten er anbefalt og justering av sulfonylureadosen kan være nødvendig. Når peroral trippelterapi initieres skal også insulinbehandling vurderes som et alternativ.

Bensykdommer

Langtidsstudier viser økt forekomst av benfrakturer hos pasienter, særlig kvinner, som tar rosiglitazon (se pkt. 4.8). Flesteparten av frakturene har forekommet i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinner ble økning i forekomst sett etter første behandlingsår og vedvarte under langtidsbehandling. Risikoen for frakturer skal tas i betraktning hos pasienter, spesielt kvinner, behandlet med rosiglitazon.

Andre

Rosiglitazon er gitt til premenopausale kvinner i kliniske studier. Selv om det er observert hormonell ubalanse i prekliniske studier (se pkt. 5.3) er det ikke observert vesentlige, uønskede menstruasjonsforstyrrelser. Som et resultat av forbedret insulinsensitivitet er gjenopptakelse av ovulasjon observert hos pasienter som har vært anovulatoriske på grunn av insulinresistens. Pasientene skal gjøres klar over muligheten for at de kan bli gravide, og dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir det mens hun står på behandling, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Rosiglitazon skal brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).

Rosiglitazon skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av CYP2C8 inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller indukere (f.eks. rifampicin). Glykemisk kontroll skal overvåkes nøye. Dosejusteringer av rosiglitazon innen anbefalte retningslinjer for dosering eller endring i behandling av diabetes skal vurderes (se pkt. 4.5).

AVANDIA tabletter inneholder laktose og bør derfor ikke gis til pasienter med arvelig galaktoseintoleranse, pasienter med en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller pasienter med glukose-galaktosemalabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro studier viser at rosiglitazon hovedsakelig metaboliseres av CYP2C8, med CYP2C9 som et underordnet system.

Samtidig bruk av rosiglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av CYP2C8) doblet plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon. Da dette kan medføre en økning i risiko for doserelaterte bivirkninger, kan en reduksjon av rosiglitazondosen være nødvendig. Nøye overvåking av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av rosiglitazon og rifampicin (en induker av CYP2C8) reduserte plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon med 66 %. Det kan ikke utelukkes at andre indukere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesurt) også kan påvirke plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon. En økning av rosiglitazondosen kan være nødvendig. Nøye overvåking av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Klinisk signifikante interaksjoner med CYP2C9-substrater eller -hemmere forventes ikke.

Samtidig administrering av andre perorale antidiabetiske midler som metformin, glibenklamid og akarbose resulterte ikke i klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner med rosiglitazon. Moderat inntak av alkohol samtidig med rosiglitazon påvirket ikke glykemisk kontroll.

Det er ikke observert klinisk relevante interaksjoner med digoksin, warfarin (CYP2C9-substrat), eller CYP3A4-substratene nifedipin, etinylestradiol eller noretisteron etter samtidig administrering av rosiglitazon.

4.6 Graviditet og amming

Det er rapportert at rosiglitazon passerer human placenta og kan påvises i fostervev.

Det finnes ingen data fra bruk av rosiglitazon på gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos menneske er ukjent. Rosiglitazon skal ikke brukes under graviditet.

Det er funnet spor av rosiglitazon i melk hos forsøksdyr. Det er ikke kjent hvorvidt amming vil føre til at barnet blir eksponert for legemidlet. Rosiglitazon skal derfor ikke brukes av kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

AVANDIA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Data fra kliniske studier

Bivirkninger sett ved monoterapibehandling med rosiglitazon og de ulike kombinasjonsbehandlingene er listet opp nedenfor etter det organsystem som påvirkes, og i absolutt forekomst. For doserelaterte bivirkninger vises forekomsten ved høyeste dosering av rosiglitazon. Forekomstkategoriene tar ikke hensyn til andre faktorer, inkludert ulik varighet av ulike studier, forhold som var til stede da studien startet og pasientens karakteristika ved oppstart. Forekomstkategoriene bivirkningene er tildelt er basert på erfaring fra kliniske studier, og vil muligens ikke reflektere forekomsten av bivirkninger som oppstår i en vanlig klinisk praksis. Forekomster er definert som: Svært vanlige $\geq 1/10$; vanlige $\geq 1/100$, $< 1/10$; og mindre vanlige $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Tabell 1 lister opp bivirkninger identifisert fra oversikter over kliniske studier hvor flere enn 5000 pasienter behandlet med rosiglitazon er inkludert. Bivirkninger sett ved monoterapibehandling med rosiglitazon innen hver organsystemklasse er listet i tabellen etter avtagende forekomst. Bivirkninger innen hver frekvensgruppe er listet etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Forekomst av bivirkninger identifisert i data fra kliniske studier

Bivirkning	Forekomst av bivirkning ved ulike behandlingsregimer			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Leukopeni			Vanlig	
Trombocytopeni			Vanlig	
Granulocytopeni				Vanlig
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Hypertriglyseridemi	Vanlig		Vanlig	
Hyperlipemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Vektøkning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Økt appetitt	Vanlig		Mindre vanlig	
Hypoglykemi		Vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet*		Vanlig	Vanlig	
Hodepine*				Vanlig
Hjertesykdommer				
Hjertesvikt ²		Vanlig	Vanlig	Vanlig
Iskemisk hjertesykdom ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer				
Forstoppelse	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	Vanlig	
Myalgi*				Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Ødem	Vanlig	Vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig

RSG - Rosiglitazon monoterapi; RSG + MET – Rosiglitazon og metformin; RSG + SU – Rosiglitazon og sulfonylurea; RSG + MET + SU – Rosiglitazon, metformin og sulfonylurea

*Data fra placebogrupeer i kliniske studier viser at forekomsten av disse bivirkningene i slike grupper er "vanlige".

¹ Hyperkolesterolemi ble rapportert hos opp til 5,3 % av pasienter behandlet med rosiglitazon (mono-, dual- eller trippelaterapi). De forhøyede total kolesterolnivåene var assosiert med økning i både LDLc og HDLc, men forholdet total kolesterol: HDLc var uforandret eller forbedret i langtidsstudier. Disse økningene var generelt milde til moderate og krevde vanligvis ikke seponering av behandling.

² En økt forekomst av hjertesvikt ble observert når rosiglitazon ble lagt til behandlingsregimer med sulfonylurea (enten som peroral dual- eller trippelaterapi), og syntes høyere med 8 mg rosiglitazon enn med 4 mg rosiglitazon (total dagsdose). Forekomsten av hjertesvikt ved bruk av peroral trippelaterapi var 1,4 % i den største dobbeltblinde studien, sammenliknet med 0,4 % for peroral dualaterapi med metformin og sulfonylurea. Forekomsten av hjertesvikt i kombinasjon med insulin (rosiglitazon lagt til etablert insulineterapi) var 2,4 %, for insulin alene, 1,1 %. Hos pasienter med hjertesvikt NYHA klasse

I-II, viste i tillegg en placebokontrollert studie av et års varighet forverring eller mulig forverring av hjertesvikt hos 6,4 % av pasienter behandlet med rosiglitazon, sammenliknet med 3,5 % hos de som fikk placebo.

³ I en retrospektiv analyse av data fra 42 sammenslåtte kliniske korttidsstudier var totalforekomsten av hendelser som typisk assosieres med iskemisk hjertesykdom høyere for regimer som inneholdt rosiglitazon, 1,99 % mot kombinert legemiddel- og placebosammenlikningsregime, 1,51 % [hazard ratio (HR) 1,31 (95 % konfidensintervall (KI) 1,01-1,70)]. Risikoen var økt når rosiglitazon ble lagt til pågående insulinbehandling og hos pasienter som tok nitrater for kjent iskemisk hjertesykdom. I en oppdatering til denne retrospektive analysen, ble det funnet at total forekomst av hendelser som typisk assosieres med iskemisk hjertesykdom ikke var statistisk annerledes for regimer som inneholdt rosiglitazon, 2,21 % mot kombinert legemiddel- og placebosammenlikningsregime, 2,08 (HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)). Oppdateringen inkluderte ytterligere 10 studier som oppfylte inklusjonskriteriene, men som ikke var tilgjengelige ved tidspunktet for original analyse. I en prospektiv studie designet for å evaluere kardiovaskulær risiko av rosiglitazon (gjennomsnittlig oppfølging på 5,5 år), var forekomst av kardiovaskulær død eller hospitalisering (primært endepunkt) tilsvarende mellom rosiglitazon og aktive komparatorer (HR 0,99 (95 % KI 0,85-1,16)). To andre randomiserte prospektive langtidsstudier (9620 pasienter, studievarighet > 3 år i hver studie), som sammenliknet rosiglitazon med annen godkjent oral antidiabetisk behandling eller placebo har ikke kunnet bekrefte eller ekskludere potensiell risiko for iskemisk hjertesykdom. Samlet sett kan det ut fra de foreliggende data ikke trekkes noen sikker konklusjon om risikoen for myokardinfarkt.

⁴ Langtidsstudier viser en økt forekomst av benfrakturer hos pasienter, særlig kvinner, som tar rosiglitazon. I en monoterapi studie var forekomsten for kvinner i rosiglitazongruppen 9,3 % (2,7 pasienter per 100 pasientår) versus 5,1 % (1,5 pasienter per 100 pasientår) for metformin eller 3,5 % (1,3 pasienter per 100 pasientår) for glibenklamid. I en annen langtidsstudie ble det sett en økt forekomst av benfrakturer hos pasienter på kombinasjonsterapi med rosiglitazon sammenliknet med aktiv kontroll (8,3 % versus 5,3 %, risikoforhold 1,57 (95 % KI 1,26-1,97)). Risiko for frakturer viste seg å være høyere hos kvinner i forhold til kontrollgruppe (11,5 % versus 6,3 %, risikoforhold 1,82 (95 % KI 1,37-2,41)), enn hos menn i forhold til kontrollgruppe (5,3 % versus 4,3 %, risikoforhold 1,23 (95 % KI 0,85-1,77)). Ytterligere data med lengre oppfølgingstid er nødvendig for å avgjøre om det også er en økt risiko for frakturer hos menn. De fleste av frakturene ble rapportert å være i overekstremiteter eller distale underleddstremiteter.

Forekomsten av forhøyet ALAT (3 x øvre normalgrense) i dobbeltblinde kliniske studier med rosiglitazon var lik placebogruppen (0,2 %) og mindre enn det som forekom med aktive sammenlignbare substanser (0,5 % for metformin og sulfonyleurea). Totalforekomsten av bivirkninger fra lever- og galle system var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og ens med placebo.

Data fremkommet etter markedsføring

I tillegg til de bivirkningene som ble sett i kliniske studier, har bivirkninger som er listet i tabell 2 blitt sett når rosiglitazon har blitt brukt etter markedsføring. Forekomster er definert som: Sjeldne $\geq 1/10,000$, $< 1/1000$ og svært sjeldne $< 1/10,000$ inkludert isolerte tilfeller.

Tabell 2. Forekomst av bivirkninger i data fremkommet etter markedsføring

Bivirkning	Forekomst
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Rask og stor vektøkning	Svært sjelden
Forstyrrelser i immunsystemet (se Hud- og underhudssykdommer)	
Anafylaktisk reaksjon	Svært sjelden
Øyesykdommer	
Makulaødem	Sjelden
Hjertesykdommer	
Hjertesvikt/lungeødem	Sjelden
Sykdommer i lever og galleveier	
Lever dysfunksjon, primært vist ved forhøyede leverenzymverdier ⁵	Sjelden
Hud- og underhudssykdommer (se Forstyrrelser i immunsystemet)	
Angioødem	Svært sjelden
Hudreaksjoner (f.eks. urtikaria, pruritus, utslett)	Svært sjelden

⁵ Sjeldne tilfeller av forhøyde leverenzymverdier og hepatocellulær dysfunksjon er rapportert. I svært sjeldne tilfeller er fatalt forløp blitt rapportert.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrensede data for overdosering hos mennesker. Friske frivillige har i kliniske studier blitt gitt enkeltdoser på opptil 20 mg uten bivirkning.

Ved overdosering anbefales hensiktsmessig støttebehandling ut i fra pasientens kliniske status. Rosiglitazon er sterkt proteinbundet, og utskilles ikke ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler til oralt bruk; tiazolidindioner; ATC-kode: A10 BG 02

Rosiglitazon er en selektiv agonist på PPAR γ (peroksisomal proliferatoraktivert gammakjernereseptor) og tilhører tiazolidindionklassen av antidiabetiske midler. Legemidlet reduserer blodsukkernivået ved å redusere insulinresistensen i fettvev, skjelettmuskulatur og lever.

Prekliniske data

Den antihyperglykemiske effekten av rosiglitazon er vist i flere dyremodeller av type 2 diabetes. I tillegg opprettholdt rosiglitazon β -cellefunksjonen. Dette ble vist ved øket celleøymasse og insulinmengde i bukspyttkjertelen. Samtidig hindret rosiglitazon utviklingen av symptomgivende hyperglykemi i dyremodeller av type 2 diabetes. Rosiglitazon stimulerte ikke insulinsekresjon fra pankreas og forårsaket ikke hypoglykemi hos rotter og mus. Hovedmetabolitten (para-hydrokysulfat), som har høy affinitet til løselig PPAR γ reseptor hos mennesket, viste seg å være relativt potent i glukosetoleransetest hos overvektige mus. Klinisk relevans av denne observasjonen er ikke fullstendig klarlagt.

Data fra kliniske studier

Den glukosereduserende effekten av rosiglitazon kommer gradvis, med tilnærmet maksimal reduksjon i fastende plasmaglukose (FPG) etter omlag 8 ukers behandling. Den bedrede glykemiske kontrollen er assosiert med reduksjon av både fastende og postprandiale glukoseverdier.

Behandling med rosiglitazon er forbundet med vektøkning. I mekanistiske studier er det vist at vektøkningen i all hovedsak skyldes økt subkutan fett, mens visceralt og intrahepatisk fett reduseres.

I overensstemmelse med virkningsmekanismen reduserte rosiglitazon insulinresistens og forbedret β -celle-funksjonen i pankreas. Forbedret glykemisk kontroll ble også forbundet med signifikant reduksjon av frie fettsyrer. Som følge av forskjellige, men komplementære virkningsmekanismer gir peroral dualterapi additive effekter på glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes.

I studier med maksimal observasjonstid på tre år, resulterte behandling med rosiglitazon, gitt en eller to ganger daglig, i en vedvarende forbedring av glykemisk kontroll (FPG og HbA1c). En mer uttalt glukosesenkende effekt ble observert hos overvektige pasienter. Endepunktstudier er ikke fullført med rosiglitazon. Derfor har ikke de langtidsfordeler som forbindes med forbedret glykemisk kontroll blitt vist.

En aktivt kontrollert klinisk studie (rosiglitazon opptil 8 mg/dag eller metformin opptil 2000 mg/dag) av 24 ukers varighet ble utført hos 197 barn (10-17 år) med type 2 diabetes. Det var kun i metformingruppen at bedring i HbA1c fra baseline var statistisk signifikant. Rosiglitazon viste ikke non-inferiority i forhold til metformin. Etter behandling med rosiglitazon ble ingen nye bivirkninger sett hos barn i forhold til hos voksne pasienter med type 2 diabetes. Ingen langtidseffekt og sikkerhetsdata er tilgjengelig i den pediatrike populasjonen.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var en multisenter, dobbelt-blindet, kontrollert studie med en behandlingsvarighet på 4-6 år (median varighet på 4 år), hvor rosiglitazon med doser fra 4-8 mg/dag ble sammenlignet med metformin (500 mg til 2000 mg/dag) og glibenklamid (2,5 mg til 15 mg/dag) i 4351 tidligere ubehandlede personer som nylig var diagnostisert (≤ 3 år) med type 2 diabetes. Behandling med rosiglitazon reduserte betydelig risikoen for monoterapisvikt (FPG $> 10,0$ mmol/L) med 63 % i forhold til glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85) under forløpet av studien (inntil 72 måneder behandling). Dette betyr en kumulativ forekomst av behandlingssvikt på 10,3 % for rosiglitazon, 14,8 % for metformin og 23,3 % for glibenklamid behandlede pasienter. Samlet sett trakk henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % av pasientene i rosiglitazon, glibenklamid og metformin gruppene seg på grunn av andre årsaker enn monoterapisvikt. Påvirkningen av disse funnene på sykdomsprogresjonen eller på mikrovaskulær eller makrovaskulær resultater har ikke blitt bestemt (se pkt 4.8). I denne studien var bivirkningene observert i overensstemmelse med bivirkningsprofilen for hver av behandlingene, inkludert fortsatt vektøkning med rosiglitazon. Det ble også observert en økt forekomst av benfrakturer hos kvinner behandlet med rosiglitazon (se pkt 4.4 og 4.8).

RECORD-studien (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4447 pasienter), åpen, prospektiv, kontrollert studie (gjennomsnittlig oppfølging 5,5 år), der pasienter med type II diabetes, som var utilstrekkelig kontrollert med metformin eller sulfonylurea, ble randomisert til tilleggsbehandling med enten rosiglitazon, metformin eller sulfonylurea. Pasientene hadde hatt diabetes i gjennomsnittlig ca. 7 år. Primært endepunkt var kardiovaskulær hospitalisering (inkludert hospitalisering grunnet hjertesvikt) eller kardiovaskulær død. Gjennomsnittlige doser ved avslutning av randomisert behandling er satt opp i tabellen nedenfor:

Randomisert behandling†	Gjennomsnittlig dose ved avslutning av randomisert behandling
Rosiglitazone (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonylurea (i tillegg til initial metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (i tillegg til initial sulfonylurea)	1995,5 (682,6) mg

*Tilsvarende effektive doser (f.eks. omtrentlig halv maksimal dose) av andre sulfonylureaer (glibenklamid og glicazid).

†Pasienter som tok angitt behandling som randomisert, i kombinasjon med riktig grunnbehandling og med evaluerbare data.

Det ble ikke observert forskjell i antall verifiserte primære endepunktshendelser for rosiglitazon (321/2220) versus aktiv kontroll (323/2227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16), og det forhåndsdefinerte non-inferiority kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p = 0,02$) ble møtt. HR og KI for de viktigste sekundære endepunkt var: Total dødelighet (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akutt hjerteinfarkt, slag) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akutt hjerteinfarkt (HR 1,14, KI 0,8-1,63), og slag (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder var dualbehandling med rosiglitazon non-inferior i forhold til kombinasjon av sulfonylurea og metformin når det gjaldt reduksjon av HbA1c. Endelig analyse ved 5 år, viste at gjennomsnittlig reduksjon av HbA1c fra utgangsverdi (baseline) var 0,14 % hos pasienter på rosiglitazon i tillegg til metformin, versus en økning på 0,17 % hos pasienter på sulfonylurea i tillegg til metformin. Dette ble observert under behandling med randomisert dualbehandling ($p > 0,0001$ for forskjell i behandling). En gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c på 0,24 % ble sett hos pasienter der rosiglitazon ble lagt til sulfonylurea, versus en reduksjon i HbA1c på 0,10 % hos pasienter der metformin ble lagt til sulfonylurea ($p = 0,0083$ for forskjell i behandling). Det var en signifikant økning av hjertesvikt (fatal og ikke-fatal) (HR 2,10, KI 1,35-3,27) og benfrakturer (risikoforhold 1,57, KI 1,26-1,97), der rosiglitazon var en del av behandlingen, sammenliknet med aktiv kontroll (se avsnitt 4.4 og 4.8). Totalt 564 pasienter trakk seg fra kardiovaskulær oppfølging. Dette utgjorde 12,3 % av rosiglitazonpasientene og 13 % av kontrollpasientene og tilsvarte at 7,2 % tapte pasientår i oppfølging av kardiovaskulære hendelser, og 2,0 % tapte pasientår i oppfølging av total dødelighet uavhengig av årsak.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av rosiglitazon etter 4 og 8 mg peroral dosering er ca. 99 %. Maksimal plasmakonsentrasjon av rosiglitazon oppnås etter ca. 1 time. Plasmakonsentrasjonen er omtrent proporsjonal med dosering ved terapeutiske doser.

Administrering av rosiglitazon sammen med mat sammenlignet med fastende dosering ga ingen endring i biologisk tilgjengelighet (AUC), men en liten reduksjon i C_{maks} (ca. 20-28 %) og en forsinkelse i t_{maks} (ca. 1,75 time) ble observert. Disse endringene er ikke av klinisk betydning, og det er følgelig ikke påkrevd å gi rosiglitazon på noe spesielt tidspunkt i forhold til måltider. Absorpsjonen av rosiglitazon påvirkes ikke av økninger i ventrikkel pH.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til rosiglitazon er ca. 14 liter hos friske frivillige. Rosiglitazon har høy plasmaproteinbindingsgrad (ca. 99,8 %) som ikke påvirkes av konsentrasjonen eller alder. Proteinbindingen av hovedmetabolitten (para-hydroksey-sulfat) er svært høy (>99,99 %).

Metabolisme

Rosiglitazon metaboliseres i utstrakt grad, og det er ingen utskillelse av uforandret modersubstans. Metabolismeveiene som benyttes er hovedsakelig N-demetylering og hydroksylering, etterfulgt av konjugering med sulfat og glukuronsyre. Medvirkningen av hovedmetabolitten (para-hydroksey-sulfat) til den totale antidiabetiske virkning av rosiglitazon er ikke fullstendig klarlagt hos mennesker, og det kan ikke utelukkes at metabolitten bidrar til aktiviteten. Dette representerer ikke noe sikkerhetsproblem med tanke på spesielle målgrupper, da redusert leverfunksjon er en kontraindikasjon og fase III kliniske studier inkluderte et betydelig antall eldre pasienter og pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

In vitro studier viser at rosiglitazon hovedsakelig metaboliseres via CYP2C8, men med et mindre bidrag via CYP2C9.

Siden rosiglitazon ikke hemmer CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A signifikant *in vitro*, er det liten sannsynlighet for signifikante metabolisemerkerte interaksjoner med substanser som metaboliseres via disse P450-enzymene. Rosiglitazon viste moderat hemming av CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) og lav hemming av CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se pkt. 4.5). En interaksjonsstudie utført *in vivo* med warfarin indikerte at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9-substanser *in vivo*.

Eliminasjon

Total plasmaclearance for rosiglitazon er ca. 3 l/t og absolutt halveringstid er ca. 3 til 4 timer. Det finnes ikke data som indikerer en uventet akkumulering av rosiglitazon etter dosering en eller to ganger daglig. Utskillelsen skjer hovedsakelig via urin hvor anslagsvis 2/3 elimineres, mens ca. 25 % utskilles via fæces. Intakt substans utskilles ikke i urin eller fæces. Absolutt halveringstid ved bruk av radioaktiv måling var ca. 130 timer, noe som indikerer at utskillelsen av metabolittene er meget langsom. Det forventes akkumulering av metabolittene ved gjentatt dosering, særlig av hovedmetabolitten (para-hydroksy-sulfat) hvor man forventer en 8-dobling.

Spesielle pasientgrupper

Kjønn: Sammenstilte data for pasientpopulasjonen har i farmakokinetiske analyser ikke vist noen markert forskjell mellom kjønnene med hensyn til rosiglitazons farmakokinetikk.

Eldre: Sammenstilte data for pasientpopulasjonen har i farmakokinetiske analyser vist at alder ikke påvirket farmakokinetikken til rosiglitazon i signifikant grad.

Barn og ungdom: Populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte 96 pediatrike pasienter mellom 10 og 18 år som veide 35 til 178 kg viser liknende gjennomsnittlig CL/F hos barn og voksne. Individuell CL/F i den pediatrike populasjon befant seg i det samme området som individuelle voksne data. CL/F ser ut til å være uavhengig av alder, men øker med økt vekt i den pediatrike populasjon.

Redusert leverfunksjon: Hos cirrhøse pasienter med moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon, var ubundet C_{maks} og AUC henholdsvis to og tre ganger høyere enn hos normale individer. Variasjonen mellom individene var stor, AUC for ubundet substans varierte med 7 x AUC mellom pasientene.

Redusert nyrefunksjon: Det er ingen klinisk forskjell i farmakokinetikken til rosiglitazon hos pasienter med redusert nyrefunksjon, eller hos kroniske dialysepasienter som har nådd siste stadium av en nyresykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger observert i dyrestudier med mulig klinisk betydning er: Økning i plasmavolum ledsaget av en reduksjon av parametere for røde blodceller og økt vekt av hjertet. Det ble observert en økning av levervekt, plasma ALAT (bare hos hund) og en økning av fettvev. Lignende effekter er sett med andre tiazolidindioner.

I reproduksjonstoksiske studier har tilførsel av rosiglitazon til rotter som befinner seg midtveis eller sent i drektigheten ført til fosterdød og hemmet fosterutvikling. I tillegg hemmet rosiglitazon syntesen av ovarialt østradiol og progesteron, og reduserte plasmanivåene av disse hormonene, med påfølgende effekter på oestrus/reproduksjonssyklus og fertilitet (se pkt. 4.4).

I dyremodeller med familiær adenomatøs polypose (FAP) førte behandling med rosiglitazon, i doser 200 ganger høyere enn farmakologisk aktiv dose, til forøkt tumorforekomst i colon. Betydningen av denne observasjonen er ikke kjent. Derimot fremskyndet behandling med rosiglitazon differensiering og reversering av mutagene forandringer i humane coloncancer celler *in vitro*. Rosiglitazon var ikke gentoksiske i en serie av *in vivo* og *in vitro* gentoksiske studier, og det var ingen tegn til colontumorer etter behandling med rosiglitazon i livstidsstudier utført på gnagerarter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Natriumstivelseglykollat (type A)
Hydroksypropylmetylcellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Filmdrasjé (Opadry orange OY-L-23028):

Hydroksypropylmetylcellulose 6cP
Titandioksid E171
Makrogol 3000
Renset talkum
Laktosemonohydrat
Glyseroltriacetat
Jernoksid gul E172
Jernoksid rød E172.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig blisterpakning (PVC/aluminium). 7, 28, 56, 84, 90 eller 112 filmdrasjerte tabletter eller 56 filmdrasjerte tabletter, endosepakning.

Alle pakningsstørrelser vil muligens ikke bli markedsført.

6.6 Spesielle forhold/regler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/005/NO-009/NO, EU/1/00/137/014/NO, EU/1/00/137/017/NO

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

MT-dato for første gang: 11. juli 2000
Siste fornyelse: 11. juli 2005

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 8 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder rosiglitazonmaleat tilsvarende 8 mg rosiglitazon.

Hjelpestoff

Inneholder laktose (omtrent 209 mg).

For en fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rødbrune filmdrasjerte tabletter merket "GSK" på den ene siden og "8" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rosiglitazon er indisert til behandling av pasienter med type 2 diabetes mellitus:

Som **monoterapi**

- til pasienter (spesielt overvektige pasienter) som er utilstrekkelig kontrollert ved hjelp av diett og mosjon og som ikke kan benytte metformin pga. kontraindikasjon eller intoleranse

Som **peroral dualterapi** i kombinasjon med

- metformin til pasienter (spesielt overvektige pasienter) som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross bruk av maksimal tolererbar dose metformin som monoterapi
- sulfonylurea, kun til pasienter som ikke kan benytte metformin pga. kontraindikasjon eller intoleranse og som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross bruk av et sulfonylurea som monoterapi

Som **peroral trippelterapi** i kombinasjon med

- metformin og sulfonylurea hos pasienter (spesielt overvektige pasienter) som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross peroral dualterapi (se pkt. 4.4)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rosiglitazonterapi startes vanligvis med 4 mg/dag. Dosen kan økes til 8 mg/dag etter 8 uker dersom bedre glykemisk kontroll er nødvendig. Hos pasienter som får rosiglitazon i kombinasjon med et sulfonylurea skal rosiglitazondosen kun økes til 8 mg/dag etter at en passende klinisk evaluering som undersøker pasientens risiko for å utvikle bivirkninger relatert til væskeretensjon er utført (se pkt. 4.4 og 4.8).

Rosiglitazon kan gis en eller to ganger om dagen.

Rosiglitazon kan tas med eller uten mat.

Eldre (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre.

Pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) og rosiglitazon skal derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene.

Pasienter med redusert leverfunksjon

Rosiglitazon skal ikke brukes til pasienter med redusert leverfunksjon.

Barn og ungdom

Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av rosiglitazon til pasienter under 10 år. For barn mellom 10 og 17 år finnes det begrensede data for rosiglitazon brukt som monoterapi (se pkt. 5.1 og 5.2). De tilgjengelige data viser ikke god nok effekt i den pediatrike populasjonen og derfor er slik bruk ikke anbefalt.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av rosiglitazon er kontraindisert hos pasienter med:

- Kjent overfølsomhet mot rosiglitazon eller noen av hjelpestoffene som inngår i tablett
- hjertesvikt eller tidligere kjent hjertesvikt (NYHA klasse I-IV)
- et akutt koronarsyndrom (ustabil angina, NSTEMI og STEMI) (se pkt. 4.4)
- redusert leverfunksjon
- diabetisk ketoacidose eller diabetisk pre-koma

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskeretensjon og hjertesvikt

Tiazolidindioner kan føre til væskeretensjon som kan forverre eller fremskynde tegn til eller symptomer på hjertesvikt. Rosiglitazon kan forårsake doseavhengig væskeretensjon. Muligheten for at væskeretensjon bidrar til en vektøkning skal undersøkes individuelt da rask og stor vektøkning har blitt rapportert svært sjelden som et tegn på væskeretensjon. Alle pasienter, særlig de som samtidig behandles med insulin eller sulfonylureapreparat, de som er i risikogruppen for utvikling av hjertesvikt og de som har redusert hjertefunksjon, skal overvåkes for tegn til og symptomer på bivirkninger relatert til væskeretensjon, inkludert vektøkning og hjertesvikt. Økt oppfølging av pasienten anbefales dersom rosiglitazon brukes i kombinasjon med metformin og insulin. Rosiglitazon skal seponeres dersom hjerterstatus forverres.

Hjertesvikt ble også rapportert hyppigere hos pasienter med kjent hjertesviktanamnese; ødem og hjertesvikt ble også rapportert hyppigere hos eldre pasienter og hos pasienter med mild til moderat nyresvikt. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter over 75 år på grunn av begrenset erfaring med denne pasientgruppen. Siden NSAIDs og rosiglitazon begge forbindes med væskeretensjon kan samtidig bruk øke risikoen for ødem.

Kombinasjon med insulin

Det er observert øket forekomst av hjertesvikt i kliniske studier hvor rosiglitazon er blitt brukt i kombinasjon med insulin. Insulin og rosiglitazon er begge assosiert med væskeretensjon, samtidig administrering kan øke risikoen for ødem og kan øke risiko for iskemisk hjertesykdom. Insulin skal kun legges til etablert rosiglitazonterapi i spesielle tilfeller og under tett oppfølging.

Myokardiskemi

En retrospektiv analyse av data fra 42 sammenslåtte kliniske korttidsstudier indikerte at behandling med rosiglitazon kan være assosiert med en økt risiko for tilfeller av myokardiskemi. Tilgjengelige data angående risiko for myokardiskemi, gir imidlertid i sin helhet ingen endelig konklusjon (se pkt 4.8). Det er begrenset med data fra kliniske studier hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og/eller perifer arteriell sykdom. Som en forholdsregel er derfor ikke rosiglitazon anbefalt til disse pasientene, spesielt ikke til de med symptomer på myokardiskemi.

Akutt koronarsyndrom (ACS)

Pasienter med ACS har ikke vært studert i kliniske studier med rosiglitazon. På bakgrunn av muligheten for at slike pasienter kan utvikle hjertesvikt skal ikke rosiglitazon initieres hos pasienter med akutte koronare hendelser, og behandlingen skal stoppes i den akutte fasen (se pkt 4.3)

Monitorering av leverfunksjon

Det er rapportert enkelte tilfeller av hepatocellulær dysfunksjon etter at preparatet er kommet på markedet (se pkt. 4.8). Erfaring med bruk av rosiglitazon til pasienter med forhøyede leverenzymmer (ALAT > 2,5 ganger øver normal grense) er begrenset. Leverenzymene bør derfor sjekkes hos alle pasienter før behandling med rosiglitazon igangsettes og periodisk deretter basert på klinisk status. Behandling med rosiglitazon bør ikke initieres hos pasienter med forøkte leverenzymnivåer (ALAT > 2,5x øvre normal grense) eller med andre tegn til leversykdom. Dersom ALAT-verdiene øker til >3x øvre normal grense i løpet av behandling med rosiglitazon, skal disse verdiene verifiseres så raskt som mulig. Dersom ALAT-verdiene fremdeles er >3x øvre normal grense skal behandlingen avbrytes. Dersom en pasient utvikler symptomer som kan tyde på redusert leverfunksjon, som uforklarlig kvalme, oppkast, abdominal smerte, tretthet, anoreksi og/eller mørk urin, skal leverenzymverdiene kontrolleres. Beslutningen om å fortsette eller seponere behandlingen med rosiglitazon bør tas etter klinisk vurdering av laboratoriefunnene. Ved ikterus skal behandlingen seponeres.

Øyesykdommer

Rapporter etter markedsføring viser at nye tilfeller av eller forverrelse av diabetisk makulaødem, med nedsatt syn, har blitt rapportert ved bruk av tiazolidindioner, inkludert rosiglitazon. Mange av disse pasientene rapporterte samtidig perifert ødem. Det er uklart om det er en direkte sammenheng mellom rosiglitazon og makulaødem eller ikke, men forskriver skal være oppmerksom på muligheten for makulaødem dersom pasienter rapporterer synsforstyrrelser, og henvisning til øyelege skal vurderes.

Vektøkning

I kliniske studier med rosiglitazon er det observert tilfeller av doserelatert vektøkning som var større ved samtidig bruk av insulin. Det anbefales derfor at pasientens vekt følges nøye, da vektøkning kan skyldes væskeretensjon som kan være assosiert med hjertesvikt.

Anemi

Behandling med rosiglitazon er forbundet med doserelatert reduksjon av hemoglobinnivå. Hos pasienter som har lave hemoglobinverdier før behandling med rosiglitazon initieres, vil det være økt risiko for anemi i løpet av behandlingen.

Hypoglykemi

Hos pasienter som bruker rosiglitazon i kombinasjonsterapi med et sulfonylureapreparat eller med insulin kan det oppstå doserelatert hypoglykemi. Økt oppfølging av pasienten, og en dosereduksjon av tilleggspreparatet kan være nødvendig.

Peroral trippelterapi

Bruk av rosiglitazon i peroral trippelterapi i kombinasjon med metformin og en sulfonylureaforbindelse kan være assosiert med økt fare for væskeretensjon og hjertesvikt så vel som hypoglykemi (se pkt. 4.8). Økt oppfølging av pasienten er anbefalt og justering av sulfonylureadosen kan være nødvendig. Når peroral trippelterapi initieres skal også insulinbehandling vurderes som et alternativ.

Bensykdommer

Langtidsstudier viser økt forekomst av benfrakturer hos pasienter, særlig kvinner, som tar rosiglitazon (se pkt. 4.8). Flesteparten av frakturene har forekommet i overekstremiteter og distale underekstremiteter. Hos kvinner ble økning i forekomst sett etter første behandlingsår og vedvarte under langtidsbehandling. Risikoen for frakturer skal tas i betraktning hos pasienter, spesielt kvinner, behandlet med rosiglitazon.

Andre

Rosiglitazon er gitt til premenopausale kvinner i kliniske studier. Selv om det er observert hormonell ubalanse i prekliniske studier (se pkt. 5.3) er det ikke observert vesentlige uønskede menstruasjonsforstyrrelser. Som et resultat av forbedret insulinsensitivitet er gjenopptakelse av ovulasjon observert hos pasienter som har vært anovulatoriske på grunn av insulinresistens. Pasientene skal gjøres klar over muligheten for at de kan bli gravide, og dersom en pasient ønsker å bli gravid, eller blir det mens hun står på behandling, skal behandlingen seponeres (se pkt.4.6).

Rosiglitazon skal brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).

Rosiglitazon skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av CYP2C8 inhibitorer (f.eks. gemfibrozil) eller indukere (f.eks. rifampicin). Glykemisk kontroll skal overvåkes nøye. Dosejusteringer av rosiglitazon innen anbefalte retningslinjer for dosering eller endring i behandling av diabetes skal vurderes (se pkt. 4.5).

AVANDIA tabletter inneholder laktose og bør derfor ikke gis til pasienter med arvelig galaktoseintoleranse, pasienter med en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller pasienter med glukose-galaktosemalabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro studier viser at rosiglitazon hovedsakelig metaboliseres av CYP2C8, med CYP2C9 som et underordnet system.

Samtidig bruk av rosiglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av CYP2C8) doblet plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon. Da dette kan medføre en økning i risiko for doserelaterte bivirkninger, kan en reduksjon av rosiglitazondosen være nødvendig. Nøye overvåking av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av rosiglitazon og rifampicin (en induker av CYP2C8) reduserte plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon med 66 %. Det kan ikke utelukkes at andre indukere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesurt) også kan påvirke plasmakonsentrasjonen av rosiglitazon. En økning av rosiglitazondosen kan være nødvendig. Nøye overvåking av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Klinisk signifikante interaksjoner med CYP2C9- substrater eller -hemmere forventes ikke.

Samtidig administrering av andre perorale antidiabetiske midler som metformin, glibenklamid og akarbose resulterte ikke i klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner med rosiglitazon. Moderat inntak av alkohol samtidig med rosiglitazon påvirket ikke glykemisk kontroll.

Det er ikke observert klinisk relevante interaksjoner med digoksin, warfarin (CYP2C9-substrat), eller CYP3A4-substratene nifedipin, etinylestradiol eller noretisteron etter samtidig administrering av rosiglitazon.

4.6 Graviditet og amming

Det er rapportert at rosiglitazon passerer human placenta og kan påvises i fostervev.

Det finnes ingen data fra bruk av rosiglitazon på gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos menneske er ukjent. Rosiglitazon skal ikke brukes under graviditet.

Det er funnet spor av rosiglitazon i melk hos forsøksdyr. Det er ikke kjent hvorvidt amming vil føre til at barnet blir eksponert for legemidlet. Rosiglitazon skal derfor ikke brukes av kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

AVANDIA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Data fra kliniske studier

Bivirkninger sett ved monoterapibehandling med rosiglitazon og de ulike kombinasjonsbehandlingene er listet opp nedenfor etter det organsystem som påvirkes, og i absolutt forekomst. For doserelaterte bivirkninger vises forekomsten ved høyeste dosering av rosiglitazon. Forekomstkategoriene tar ikke hensyn til andre faktorer, inkludert ulik varighet av ulike studier, forhold som var til stede da studien startet og pasientens karakteristika ved oppstart. Forekomstkategoriene bivirkningene er tildelt er basert på erfaring fra kliniske studier, og vil muligens ikke reflektere forekomsten av bivirkninger som oppstår i en vanlig klinisk praksis. Forekomster er definert som: Svært vanlige $\geq 1/10$; vanlige $\geq 1/100$, $< 1/10$; og mindre vanlige $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Tabell 1 lister opp bivirkninger identifisert fra oversikter over kliniske studier hvor flere enn 5000 pasienter behandlet med rosiglitazon er inkludert. Bivirkninger sett ved monoterapibehandling med rosiglitazon innen hver organsystemklasse er listet i tabellen etter avtagende forekomst. Bivirkninger innen hver frekvensgruppe er listet etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Forekomst av bivirkninger identifisert i data fra kliniske studier

Bivirkning	Forekomst av bivirkning ved ulike behandlingsregimer			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Leukopeni			Vanlig	
Trombocytopeni			Vanlig	
Granulocytopeni				Vanlig
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Hypertriglyseridemi	Vanlig		Vanlig	
Hyperlipemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Vektøkning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Økt appetitt	Vanlig		Mindre vanlig	
Hypoglykemi		Vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet*		Vanlig	Vanlig	
Hodepine*				Vanlig
Hjertesykdommer				
Hjertesvikt ²		Vanlig	Vanlig	Vanlig
Iskemisk hjertesykdom ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer				
Forstoppelse	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	Vanlig	
Myalgi*				Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Ødem	Vanlig	Vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig

RSG - Rosiglitazon monoterapi; RSG + MET – Rosiglitazon og metformin; RSG + SU – Rosiglitazon og sulfonylurea; RSG + MET + SU – Rosiglitazon, metformin og sulfonylurea

*Data fra placebogrupeer i kliniske studier viser at forekomsten av disse bivirkningene i slike grupper er "vanlige".

¹ Hyperkolesterolemi ble rapportert hos opp til 5,3 % av pasienter behandlet med rosiglitazon (mono-, dual- eller trippelaterapi). De forhøyede total kolesterolnivåene var assosiert med økning i både LDLc og HDLc, men forholdet total kolesterol: HDLc var uforandret eller forbedret i langtidsstudier. Disse økningene var generelt milde til moderate og krevde vanligvis ikke seponering av behandling.

² En økt forekomst av hjertesvikt ble observert når rosiglitazon ble lagt til behandlingsregimer med sulfonylurea (enten som peroral dual- eller trippelaterapi), og syntes høyere med 8 mg rosiglitazon enn med 4 mg rosiglitazon (total dagsdose). Forekomsten av hjertesvikt ved bruk av peroral trippelaterapi var 1,4 % i den største dobbeltblinde studien, sammenliknet med 0,4 % for peroral dualaterapi med metformin og sulfonylurea. Forekomsten av hjertesvikt i kombinasjon med insulin (rosiglitazon lagt til etablert insulineterapi) var 2,4 %, for insulin alene, 1,1 %. Hos pasienter med hjertesvikt NYHA klasse

I-II, viste i tillegg en placebokontrollert studie av et års varighet forverring eller mulig forverring av hjertesvikt hos 6,4 % av pasienter behandlet med rosiglitazon, sammenliknet med 3,5 % hos de som fikk placebo.

³ I en retrospektiv analyse av data fra 42 sammenslåtte kliniske korttidsstudier var totalforekomsten av hendelser som typisk assosieres med iskemisk hjertesykdom høyere for regimer som inneholdt rosiglitazon, 2,00 % mot kombinert legemiddel- og placebosammenlikningsregime, 1,53 % [hazard ratio (HR) 1,30 (95 % konfidensintervall (KI) 1,00-1,69)]. Risikoen var økt når rosiglitazon ble lagt til pågående insulinbehandling og hos pasienter som tok nitrater for kjent iskemisk hjertesykdom. I en oppdatering til denne retrospektive analysen, ble det funnet at total forekomst av hendelser som typisk assosieres med iskemisk hjertesykdom ikke var statistisk annerledes for regimer som inneholdt rosiglitazon, 2,21 % mot kombinert legemiddel- og placebosammenlikningsregime, 2,08 (HR 1,098 (95 % KI 0,809 – 1,354)). Oppdateringen inkluderte ytterligere 10 studier som oppfylte inklusjonskriteriene, men som ikke var tilgjengelige ved tidspunktet for original analyse. I en prospektiv studie designet for å evaluere kardiovaskulær risiko av rosiglitazon (gjennomsnittlig oppfølging på 5,5 år), var forekomst av kardiovaskulær død eller hospitalisering (primært endepunkt) tilsvarende mellom rosiglitazon og aktive komparatorer (HR 0,99 (95 % KI 0,85-1,16)). To andre randomiserte prospektive langtidsstudier (9620 pasienter, studievarighet > 3 år i hver studie), som sammenliknet rosiglitazon med annen godkjent oral antidiabetisk behandling eller placebo har ikke kunnet bekrefte eller ekskludere potensiell risikoen. Samlet sett kan det ut fra de foreliggende data ikke trekkes noen sikker konklusjon om risikoen for iskemisk hjertesykdom.

⁴ Langtidsstudier viser en økt forekomst av benfrakturer hos pasienter, særlig kvinner, som tar rosiglitazon. I en monoterapi studie var forekomsten for kvinner i rosiglitazongruppen 9,3 % (2,7 pasienter per 100 pasientår) versus 5,1 % (1,5 pasienter per 100 pasientår) for metformin eller 3,5 % (1,3 pasienter per 100 pasientår) for glibenklamid. I en annen langtidsstudie ble det sett en økt forekomst av benfrakturer hos pasienter på kombinasjonsterapi med rosiglitazon sammenliknet med aktiv kontroll (8,3 % versus 5,3 %, risikoforhold 1,57 (95 % KI 1,26-1,97)). Risiko for frakturer viste seg å være høyere hos kvinner i forhold til kontrollgruppe (11,5 % versus 6,3 %, risikoforhold 1,82 (95 % KI 1,37-2,41)), enn hos menn i forhold til kontrollgruppe (5,3 % versus 4,3 %, risikoforhold 1,23 (95 % KI 0,85-1,77)). Ytterligere data med lengre oppfølgingstid er nødvendig for å avgjøre om det også er en økt risiko for frakturer hos menn. De fleste av frakturene ble rapportert å være i overekstremiteter eller distale underlemlimremiteter.

Forekomsten av forhøyet ALAT (3 x øvre normalgrense) i dobbeltblinde kliniske studier med rosiglitazon var lik placebogruppen (0,2 %) og mindre enn det som forekom med aktive sammenlignbare substanser (0,5 % for metformin og sulfonyleurea). Totalforekomsten av bivirkninger fra lever- og galleystem var < 1,5 % i alle behandlingsgrupper og ens med placebo.

Data fremkommet etter markedsføring

I tillegg til de bivirkningene som ble sett i kliniske studier, har bivirkninger som er listet i tabell 2 blitt sett når rosiglitazon har blitt brukt etter markedsføring. Forekomster er definert som: Sjeldne $\geq 1/10,000$, $< 1/1000$ og svært sjeldne $< 1/10,000$ inkludert isolerte tilfeller.

Tabell 2. Forekomst av bivirkninger i data fremkommet etter markedsføring

Bivirkning	Forekomst
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Rask og stor vektøkning	Svært sjelden
Forstyrrelser i immunsystemet (se Hud- og underhudssykdommer)	
Anafylaktisk reaksjon	Svært sjelden
Øyesykdommer	
Makulaødem	Sjelden
Hjertesykdommer	
Hjertesvikt/lungeødem	Sjelden
Sykdommer i lever og galleveier	
Lever dysfunksjon, primært vist ved forhøyede leverenzymverdier ⁵	Sjelden
Hud- og underhudssykdommer (se Forstyrrelser i immunsystemet)	
Angioødem	Svært sjelden
Hudreaksjoner (f.eks. urtikaria, pruritus, utslett)	Svært sjelden

⁵ Sjeldne tilfeller av forhøyde leverenzymverdier og hepatocellulær dysfunksjon er rapportert. I svært sjeldne tilfeller er fatalt forløp blitt rapportert.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrensede data for overdosering hos mennesker. Friske frivillige har i kliniske studier blitt gitt enkeltdoser på opptil 20 mg uten bivirkning.

Ved overdosering anbefales hensiktsmessig støttebehandling ut i fra pasientens kliniske status. Rosiglitazon er sterkt proteinbundet, og utskilles ikke ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler til oralt bruk; tiazolidindioner; ATC-kode: A10 BG 02

Rosiglitazon er en selektiv agonist på PPAR γ (peroksisomal proliferatoraktivert gammakjernereseptor) og tilhører tiazolidindionklassen av antidiabetiske midler. Legemidlet reduserer blodsukkernivået ved å redusere insulinresistensen i fettvev, skjelettmuskulatur og lever.

Prekliniske data

Den antihyperglykemiske effekten av rosiglitazon er vist i flere dyremodeller av type 2 diabetes. I tillegg opprettholdt rosiglitazon β -cellefunksjonen. Dette ble vist ved øket celleøymasse og insulinmengde i bukspyttkjertelen. Samtidig hindret rosiglitazon utviklingen av symptomgivende hyperglykemi i dyremodeller av type 2 diabetes. Rosiglitazon stimulerte ikke insulinsekresjon fra pankreas og forårsaket ikke hypoglykemi hos rotter og mus. Hovedmetabolitten (para-hydrokysulfat), som har høy affinitet til løselig PPAR γ reseptor hos mennesket, viste seg å være relativt potent i glukosetoleransetest i overvektige mus. Klinisk relevans av denne observasjonen er ikke fullstendig klarlagt.

Data fra kliniske studier

Den glukosereduserende effekten av rosiglitazon kommer gradvis, med tilnærmet maksimal reduksjon i fastende plasmaglukose (FPG) etter omlag 8 ukers behandling. Den bedrede glykemiske kontrollen er assosiert med reduksjon av både fastende og postprandiale glukoseverdier.

Behandling med rosiglitazon er forbundet med vektøkning. I mekanistiske studier er det vist at vektøkningen i all hovedsak skyldes økt subkutant fett, mens visceralt og intrahepatisk fett reduseres.

I overensstemmelse med virkningsmekanismen reduserte rosiglitazon insulinresistens og forbedret β -celle-funksjonen i pankreas. Forbedret glykemisk kontroll ble også forbundet med signifikant reduksjon av frie fettsyrer. Som følge av forskjellige, men komplementære virkningsmekanismer gir peroral dualterapi additive effekter på glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes.

I studier med maksimal observasjonstid på tre år, resulterte behandling med rosiglitazon, gitt en eller to ganger daglig, i en vedvarende forbedring av glykemisk kontroll (FPG og HbA1c). En mer uttalt glukosesenkende effekt ble observert hos overvektige pasienter. Endepunktstudier er ikke fullført med rosiglitazon. Derfor har ikke de langtidsfordeler som forbindes med forbedret glykemisk kontroll blitt vist.

En aktivt kontrollert klinisk studie (rosiglitazon opptil 8 mg/dag eller metformin opptil 2000 mg/dag) av 24 ukers varighet ble utført hos 197 barn (10-17 år) med type 2 diabetes. Det var kun i metformingruppen at bedring i HbA1c fra baseline var statistisk signifikant. Rosiglitazon viste ikke non-inferiority i forhold til metformin. Etter behandling med rosiglitazon ble ingen nye bivirkninger sett hos barn i forhold til hos voksne pasienter med type 2 diabetes. Ingen langtidseffekt og sikkerhetsdata er tilgjengelig i den pediatrike populasjonen.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) var en multisenter, dobbelt-blindet, kontrollert studie med en behandlingsvarighet på 4-6 år (median varighet på 4 år), hvor rosiglitazon med doser fra 4-8 mg/dag ble sammenlignet med metformin (500 mg til 2000 mg/dag) og glibenklamid (2,5 mg til 15 mg/dag) i 4351 tidligere ubehandlede personer som nylig var diagnostisert (≤ 3 år) med type 2 diabetes. Behandling med rosiglitazon reduserte betydelig risikoen for monoterapisvikt (FPG $> 10,0$ mmol/L) med 63 % i forhold til glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) og med 32 % i forhold til metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85) under forløpet av studien (inntil 72 måneder behandling). Dette betyr en kumulativ forekomst av behandlingssvikt på 10,3 % for rosiglitazon, 14,8 % for metformin og 23,3 % for glibenklamid behandlede pasienter. Samlet sett trakk henholdsvis 43 %, 47 % og 42 % av pasientene i rosiglitazon, glibenklamid og metformin gruppene seg på grunn av andre årsaker enn monoterapisvikt. Påvirkningen av disse funnene på sykdomsprogresjonen eller på mikrovaskulær eller makrovaskulær resultater har ikke blitt bestemt (se pkt 4.8). I denne studien var bivirkningene observert i overensstemmelse med bivirkningsprofilen for hver av behandlingene, inkludert fortsatt vektøkning med rosiglitazon. Det ble også observert en økt forekomst av benfrakturer hos kvinner behandlet med rosiglitazon (se pkt 4.4 og 4.8).

RECORD-studien (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4447 pasienter), åpen, prospektiv, kontrollert studie (gjennomsnittlig oppfølging 5,5 år), der pasienter med type II diabetes, som var utilstrekkelig kontrollert med metformin eller sulfonyleurea, ble randomisert til tilleggsbehandling med enten rosiglitazon, metformin eller sulfonyleurea. Pasientene hadde hatt diabetes i gjennomsnittlig ca. 7 år. Primært endepunkt var kardiovaskulær hospitalisering (inkludert hospitalisering grunnet hjertesvikt) eller kardiovaskulær død. Gjennomsnittlige doser ved avslutning av randomisert behandling er satt opp i tabellen nedenfor:

Randomisert behandling†	Gjennomsnittlig dose ved avslutning av randomisert behandling
Rosiglitazone (enten SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonyleurea (i tillegg til initial metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (i tillegg til initial sulfonyleurea)	1995,5 (682,6) mg

*Tilsvarende effektive doser (f.eks. omtrentlig halv maksimal dose) av andre sulfonylureaer (glibenklamid og glicazid).

†Pasienter som tok angitt behandling som randomisert, i kombinasjon med riktig grunnbehandling og med evaluerbare data.

Det ble ikke observert forskjell i antall verifiserte primære endepunktshendelser for rosiglitazon (321/2220) versus aktiv kontroll (323/2227) (HR 0,99, KI 0,85-1,16), og det forhåndsdefinerte non-inferiority kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p = 0,02$) ble møtt. HR og KI for de viktigste sekundære endepunkt var: Total dødelighet (HR 0,86, KI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulær død, akutt hjerteinfarkt, slag) (HR 0,93, KI 0,74-1,15), kardiovaskulær død (HR 0,84, KI 0,59-1,18), akutt hjerteinfarkt (HR 1,14, KI 0,8-1,63), og slag (HR 0,72, CI 0,49-1,06). I en sub-analyse ved 18 måneder var dualbehandling med rosiglitazon non-inferior i forhold til kombinasjon av sulfonylurea og metformin når det gjaldt reduksjon av HbA1c. Endelig analyse ved 5 år, viste at gjennomsnittlig reduksjon av HbA1c fra utgangsverdi (baseline) var 0,14 % hos pasienter på rosiglitazon i tillegg til metformin, versus en økning på 0,17 % hos pasienter på sulfonylurea i tillegg til metformin. Dette ble observert under behandling med randomisert dualbehandling ($p > 0,0001$ for forskjell i behandling). En gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c på 0,24 % ble sett hos pasienter der rosiglitazon ble lagt til sulfonylurea, versus en reduksjon i HbA1c på 0,10 % hos pasienter der metformin ble lagt til sulfonylurea ($p = 0,0083$ for forskjell i behandling). Det var en signifikant økning av hjertesvikt (fatal og ikke-fatal) (HR 2,10, KI 1,35-3,27) og benfrakturer (risikoforhold 1,57, KI 1,26-1,97), der rosiglitazon var en del av behandlingen, sammenliknet med aktiv kontroll (se avsnitt 4.4 og 4.8). Totalt 564 pasienter trakk seg fra kardiovaskulær oppfølging. Dette utgjorde 12,3 % av rosiglitazonpasientene og 13 % av kontrollpasientene og tilsvarte at 7,2 % tapte pasientår i oppfølging av kardiovaskulære hendelser, og 2,0 % tapte pasientår i oppfølging av total dødelighet uavhengig av årsak.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av rosiglitazon etter 4 og 8 mg peroral dosering er ca. 99 %. Maksimal plasmakonsentrasjon av rosiglitazon oppnås etter ca. 1 time. Plasmakonsentrasjonen er omtrent proporsjonal med dosering ved terapeutiske doser.

Administrering av rosiglitazon sammen med mat sammenliknet med fastende dosering ga ingen endring i biologisk tilgjengelighet (AUC), men en liten reduksjon i C_{maks} (ca. 20-28 %) og en forsinkelse i t_{maks} (ca. 1,75 time) ble observert. Disse endringene er ikke av klinisk betydning, og det er følgelig ikke påkrevd å gi rosiglitazon på noe spesielt tidspunkt i forhold til måltider. Absorpsjonen av rosiglitazon påvirkes ikke av økninger i ventrikkel pH.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til rosiglitazon er ca. 14 liter hos friske frivillige. Rosiglitazon har høy plasmaproteinbindingsgrad (ca. 99,8 %) som ikke påvirkes av konsentrasjonen eller alder. Proteinbindingen av hovedmetabolitten (para-hydroksey-sulfat) er svært høy (>99,99 %).

Metabolisme

Rosiglitazon metaboliseres i utstrakt grad, og det er ingen utskillelse av uforandret modersubstans. Metabolismeveiene som benyttes er hovedsakelig via N-demetylering og hydroksylering, etterfulgt av konjugering med sulfat og glukuronsyre. Medvirkningen av hovedmetabolitten (para-hydroksey-sulfat) til den totale antidiabetiske virkning av rosiglitazon er ikke fullstendig klarlagt hos mennesker, og det kan ikke utelukkes at metabolitten bidrar til aktiviteten. Dette representerer ikke noe sikkerhetsproblem med tanke på spesielle målgrupper, da redusert leverfunksjon er en kontraindikasjon og fase III kliniske studier inkluderte et betydelig antall eldre pasienter og pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

In vitro studier viser at rosiglitazon hovedsakelig metaboliseres via CYP2C8, men med et mindre bidrag via CYP2C9.

Siden rosiglitazon ikke hemmer CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A signifikant *in vitro*, er det liten sannsynlighet for signifikante metaboliserelevante interaksjoner med substanser som metaboliseres via disse P450-enzymene. Rosiglitazon viste moderat hemming av CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) og lite hemming av CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se pkt. 4.5). En interaksjonsstudie utført *in vivo* med warfarin indikerte at rosiglitazon ikke interagerer med CYP2C9 substanser *in vivo*.

Eliminasjon

Total plasmaclearance for rosiglitazon er ca. 3 l/t og absolutt halveringstid er ca. 3 til 4 timer. Det finnes ikke data som indikerer en uventet akkumulering av rosiglitazon etter dosering en eller to ganger daglig. Utskillelsen skjer hovedsakelig via urin hvor anslagsvis 2/3 elimineres, mens ca. 25 % utskilles via fæces. Intakt substans utskilles ikke i urin eller fæces. Absolutt halveringstid ved bruk av radioaktiv måling var ca. 130 timer, noe som indikerer at utskillelsen av metabolittene er meget langsom. Det forventes akkumulering av metabolittene ved gjentatt dosering, særlig av hovedmetabolitten (para-hydroksy-sulfat) hvor man forventer en 8-dobling.

Spesielle pasientgrupper

Kjønn: Sammenstilte data for pasientpopulasjonen har i farmakokinetiske analyser ikke vist noen markert forskjell mellom kjønnene med hensyn til rosiglitazons farmakokinetikk.

Eldre: Sammenstilte data for pasientpopulasjonen har i farmakokinetiske analyser vist at alder ikke påvirket farmakokinetikken til rosiglitazon i signifikant grad.

Barn og ungdom: Populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte 96 pediatriske pasienter mellom 10 og 18 år som veide 35 til 178 kg viser liknende gjennomsnittlig CL/F hos barn og voksne.

Individuell CL/F i den pediatriske populasjon befant seg i det samme området som individuelle voksne data. CL/F ser ut til å være uavhengig av alder, men øker med økt vekt i den pediatriske populasjon.

Redusert leverfunksjon: Hos cirrhøse pasienter med moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon, var ubundet C_{maks} og AUC henholdsvis to og tre ganger høyere enn hos normale individer.

Variasjonen mellom individene var stor, AUC for ubundet substans varierte med 7 x AUC mellom pasientene.

Redusert nyrefunksjon: Det er ingen klinisk forskjell i farmakokinetikken til rosiglitazon hos pasienter med redusert nyrefunksjon eller hos kroniske dialysepasienter som har nådd siste stadium av en nyresykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger observert i dyrestudier med mulig klinisk betydning er: Økning i plasmavolum ledsaget av en reduksjon av parametere for røde blodceller og økt vekt av hjertet. Det ble observert en økning av levervekt, plasma ALAT (bare hos hund) og en økning av fettvev. Lignende effekter er observert med andre tiazolidindioner.

I reproduksjonstoksiske studier har tilførsel av rosiglitazon til rotter som befinner seg midtveis eller sent i drektigheten ført til fosterdød og hemmet fosterutvikling. I tillegg hemmet rosiglitazon syntesen av ovarialt østradiol og progesteron, og reduserte plasmanivåene av disse hormonene, med påfølgende effekter på oestrus/reproduksjonssyklus og fertilitet (se pkt. 4.4).

I dyremodeller med familiær adenomatøs polypose (FAP) førte behandling med rosiglitazon, i doser 200 ganger høyere enn farmakologisk aktiv dose, til forøkt tumorforekomst i colon. Betydningen av denne observasjonen er ikke kjent. Derimot fremskyndet behandling med rosiglitazon differensiering og reversering av mutagene forandringer i humane coloncancer celler *in vitro*. Rosiglitazon var ikke gentoksiske i en serie av *in vivo* og *in vitro* gentoksiske studier, og det var ingen tegn til colontumorer etter behandling med rosiglitazon i livstidsstudier utført på to gnagerarter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Natriumstivelseglykollat (type A)
Hydroksypropylmetylcellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Filmdrasjé (Opadry rosa OY-L-24803):

Hydroksypropylmetylcellulose 6cP
Titandioksid E171
Makrogol 3000
Laktosemonohydrat
Glyseroltriacetat
Jernoksid rød E172.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig blisterpakning (PVC/aluminium): 7, 28, 84, 90 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Alle pakningsstørrelser vil muligens ikke bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/010/NO-012/NO, EU/1/00/137/015/NO, EU/1/00/137/018/NO

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

MT-dato for første gang: 11. juli 2000
Siste fornyelse: 11. juli 2005

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG
FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Legemiddelovervåkingssystem

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT) må forsikre seg om at systemet for legemiddelovervåking, som beskrevet i versjon 7.2 som er presentert i Modul 1.8.1 av søknaden om markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før og mens produktet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

MT-innehaver forplikter seg til å utføre de studiene og aktiviteter knyttet til legemiddelovervåking som er detaljert i legemiddelovervåkingsplanen, som er bestemt i versjon 4 av risikohåndteringsplanen (RMP) presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen, og enhver videre oppdatering av RMP bestemt av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdatering (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- Når det fremkommer ny informasjon som kan påvirke den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risikominimeringsaktiviteter.
- Innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- På forespørsel fra EMEA

PSURer

Etter fornyelse av markedsføringstillatelsen vil innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn årlige PSURer med mindre CHMP bestemmer annerledes.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 2 mg filmdrasjerte tabletter
rosiglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder rosiglitazonmaleat tilsvarende 2 mg rosiglitazon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter, endosepakning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Følg alltid legens anvisning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/002/NO 56 tabletter
EU/1/00/137/003/NO 112 tabletter
EU/1/00/137/013/NO 168 tabletter
EU/1/00/137/016/NO 180 tabletter
EU/1/00/137/004/NO 56 tabletter, endosepakning

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

avandia 2 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 2 mg tabletter
rosiglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

SmithKline Beecham Ltd

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 4 mg filmdrasjerte tabletter
rosiglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder rosiglitazonmaleat tilsvarende 4 mg rosiglitazon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter, endosepakning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget for bruk
Følg alltid legens anvisning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/005/NO 7 tabletter
EU/1/00/137/006/NO 28 tabletter
EU/1/00/137/007/NO 56 tabletter
EU/1/00/137/014/NO 84 tabletter
EU/1/00/137/017/NO 90 tabletter
EU/1/00/137/008/NO 112 tabletter
EU/1/00/137/009/NO 56 tabletter, endosepakning

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

avandia 4 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 4 mg tabletter
rosiglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

SmithKline Beecham Ltd

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

AVANDIA 8 mg filmdrasjerte tabletter
rosiglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder rosiglitazonmaleat tilsvarende 8 mg rosiglitazon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Følg alltid legens anvisning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/137/010/NO 7 tabletter
EU/1/00/137/011/NO 28 tabletter
EU/1/00/137/015/NO 84 tabletter
EU/1/00/137/018/NO 90 tabletter
EU/1/00/137/012/NO 112 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

avandia 8 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

AVANDIA 8 mg tabletter
rosiglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

SmithKline Beecham Ltd

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

AVANDIA 2 mg filmdrasjerte tabletter
AVANDIA 4 mg filmdrasjerte tabletter
AVANDIA 8 mg filmdrasjerte tabletter
rosiglitazon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- **Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.**
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg personlig og skal ikke gis videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- **Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.**

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Avandia er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Avandia
3. Hvordan du bruker Avandia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Avandia
6. Ytterligere informasjon

1. HVA AVANDIA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Avandia brukes til behandling av type 2 diabetes. Mennesker med type 2 diabetes produserer enten ikke nok insulin (et hormon som kontrollerer blodsukker nivået) eller de reagerer ikke normalt på det insulinet som kroppen deres lager. Avandia reduserer blodsukkeret ditt til et normalt nivå, ved at det hjelper kroppen din å nyttiggjøre seg bedre av det insulinet den lager.

AVANDIA kan brukes alene eller i kombinasjon med andre legemidler som brukes for å behandle type 2 diabetes (slik som metformin eller sulfonylurea).

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER AVANDIA

For å kontrollere din diabetes er det viktig at du følger de råd om kosthold og livsstil som legen din forteller deg om samtidig som du tar Avandia.

Bruk ikke Avandia:

- **dersom du er allergisk (overfølsom)** ovenfor rosiglitazon eller et av de andre innholdsstoffene i Avandia (listet opp i punkt 6)
- **dersom du har hatt et hjerteanfall eller alvorlig angina**, som er blitt behandlet i sykehus
- **dersom du har eller har hatt hjertesvikt**
- **dersom du har en leversykdom**
- **dersom du har hatt diabetisk ketoacidose** (en komplikasjon av diabetes med raskt vekttap, kvalme og oppkast)

➔ **Snakk med legen din** dersom du tror noe av dette gjelder deg. **Ta ikke Avandia.**

Vis forsiktighet ved bruk av AVANDIA

Avandia er ikke anbefalt til personer under 18 år, fordi sikkerhet og effekt ikke er kjent.

Dersom du har fått diagnosen angina (brystmerter), eller perifer arteriell sykdom (reduert blodstrøm til bena):

➔ **Snakk med legen din**, da Avandia kanskje ikke er egnet for deg.

Forhold å være oppmerksom på

Avandia og andre legemidler mot diabetes kan forverre enkelte eksisterende tilstander eller forårsake alvorlige bivirkninger. For å redusere risikoen for problemer skal du være oppmerksom på visse symptomer når du tar Avandia. Se ”Forhold du må være oppmerksom på” i **punkt 4**.

Eggløsning kan starte på nytt

Kvinner som er ufruktbare på grunn av en tilstand som påvirker eggstokkene (slik som *polycystisk ovariesyndrom*) kan få gjenopptatt eggløsning ved bruk av Avandia. Dersom dette gjelder deg skal du bruke egnet prevensjon for å forhindre at du blir uønsket gravid (se ”Graviditet og amming” senere i punkt 2).

Bruk av andre legemidler

Informér legen din eller apoteket dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, eller om du skal starte å bruke nye legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Noen legemidler er det særlig sannsynlig at kan påvirke blodsukkernivået ditt:

- gemfibrozil (brukes for å **senke kolesterol**)
 - rifampicin (brukes for å behandle **tuberkulose** og andre infeksjoner)
- ➔ **Informér lege eller apotek hvis du tar noen av disse.** Blodsukkernivået ditt vil bli sjekket, og det kan bli nødvendig å justere Avandiadosen.

Graviditet og amming

- **Avandia er ikke anbefalt brukt under graviditet.** Dersom du er gravid eller kan være gravid skal du informere legen din.
- **Du skal ikke amme** mens du tar Avandia. Innholdsstoffene kan passere over i morsmelk og dette kan skade barnet ditt.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet skal ikke påvirke dine evner til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Avandia inneholder laktose

Avandia inneholder en liten mengde laktose. Pasienter som ikke tåler laktose eller har et sjelden arvelig problem med galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon **skal ikke ta dette legemidlet.**

3. HVORDAN DU BRUKER AVANDIA

Bruk alltid Avandia slik legen din har fortalt deg. Ta ikke mer enn anbefalt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Vanlig startdose er 4 mg pr. dag. Dette kan tas som enten en 4 mg tablett en gang daglig, eller som en 2 mg tablett to ganger daglig.

Etter ca. 8 uker kan det være nødvendig for legen din å øke dosen din. Den maksimale dosen er 8 mg Avandia daglig.

Hvordan ta tablettene

Tablettene svelges hele med litt vann. Du kan ta Avandia med eller uten mat.

Ta tablettene til omtrent samme tid hver dag, og følg legens råd om kosthold.

Dersom du tar for mye av Avandia

Kontakt lege eller apotek for råd hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Avandia

Du skal ikke ta ekstra tabletter som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose til vanlig tid.

Slutt ikke med Avandia

Ta Avandia så lenge som legen din anbefaler. Dersom du avbryter Avandiabehandlingen vil ikke blodsukkeret ditt være kontrollert, og du kan bli uvel. Snakk med legen din dersom du vil avslutte behandlingen.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Avandia forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Forhold du må være oppmerksom på

Allergiske reaksjoner: Disse er veldig sjeldne hos pasienter som tar Avandia. Symptomer inkluderer:

- opphovnede og kløende utslett (*elveblest*)
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (*angioødem*), og som kan medføre pustevansker
- kollaps

➔ **Kontakt lege umiddelbart** dersom du får noen av disse symptomene. **Slutt å ta Avandia.**

Væskeretensjon og hjertesvikt: Avandia kan gjøre at kroppen din holder på væske (*væskeretensjon*) som fører til opphovning og økt vekt. Ekstra kroppsvæske kan medføre at eksisterende hjerteproblemer forverres eller fører til hjertesvikt. Dette er mest sannsynlig dersom du også tar andre legemidler mot diabetes, slik som insulin, dersom du har nyreproblemer eller dersom du er over 65 år.

Undersøk vekten din regelmessig, dersom den øker raskt skal du fortelle dette til legen din.

Symptomer på hjertesvikt inkluderer:

- kortpustethet, at du våkner opp om natten med kortpustethet
- at du lett blir trett etter lett fysisk aktivitet som gåing
- rask vektøkning
- hovne ankler eller føtter

➔ **Informér legen din så fort som mulig** dersom du får noen av disse symptomene, enten for første gang eller dersom de blir verre.

• **Lavt blodsukker (*hypoglykemi*):** Hvis du tar Avandia sammen med andre legemidler mot diabetes er det mer sannsynlig at blodsukkeret ditt faller under normalt nivå. Tidlige symptomer på lavt blodsukker er:

- skjelvinger, svetting, matthet
- nervøsitet, hjertebank
- sult

Alvorlighetsgraden kan øke og føre til forvirring og tap av bevissthet.

➔ **Informér legen din så fort som mulig** dersom du får noen av disse symptomene. Det kan bli nødvendig å redusere dosen av legemidlene dine.

Leverproblemer: Før du starter behandling med Avandia må du ta en blodprøve for å undersøke leverfunksjonen din. Undersøkelsen kan gjentas med jevne mellomrom. Symptomer på leverproblemer kan være:

- kvalme og oppkast
- magesmerter (*abdominale smerter*)
- appetittløshet
- mørkfarget urin

➔ **Informér legen din så fort som mulig** dersom du får noen av disse symptomene.

Øyeproblemer: Hevelse av netthinnen i bakre del av øyet kan forårsake tåkete syn (*makulaødem*) og være et problem hos personer med diabetes. Nye eller forverrede tilfeller av makulaødem har forekommet i sjeldne tilfeller hos pasienter som tar Avandia og tilsvarende legemidler.

➔ **Diskuter med legen din** eventuelle bekymringer om synet ditt.

Benbrudd: Benbrudd kan forekomme hos personer med diabetes. Sannsynligheten for at dette skal skje er høyest hos personer, spesielt kvinner, som har tatt Avandia i mer enn ett år. De mest vanlige er brudd i fot, hånd og arm.

Vanlige bivirkninger

Disse kan oppstå hos **opp til 1 av 10** personer:

- brystmerter (*angina*)
- benbrudd
- redusert antall blodceller (*anemi*).
- små økninger i blodkolesterol, økt mengde fettstoffer i blodet.
- vektøkning, økt appetitt.
- forstoppelse
- hevelse (*ødem*) på grunn av væskeopphopning

Sjeldne bivirkninger

Disse kan oppstå hos **opp til 1 av 1000** personer:

- væske i lungene (*lungeødem*) som kan forårsake kortpustethet
- hjertesvikt
- hevelse i netthinnen i bakre del av øyet (*makulaødem*).
- leveren virker ikke så godt som den bør (*økning i leverenzym*)

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan oppstå hos **opp til 1 av 10 000** personer:

- allergiske reaksjoner
- rask og betydelig vektøkning på grunn av opphopning av væske

Dersom du får bivirkninger

➔ **Informér legen din eller apoteket** dersom noen av bivirkningene listet overfor blir plagsomme eller dersom du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER AVANDIA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Avandia etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Dersom du har tabletter du ikke skal bruke, skal de ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Avandia

Virkestoffet er rosiglitazon. Avandiatabletter finnes i ulike styrker. Hver tablett inneholder enten 2 mg, 4 mg eller 8 mg rosiglitazon.

De andre innholdsstoffene er: natriumstivelseglykolat (type A), hypromellose, hypromellose 6cP, mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, titandioksid (E171), makrogol 3000, glyseroltriacetat og jernoksid rød (E172). 4 mg tablettene inneholder i tillegg rensset talkum og jernoksid gul (E172).

Hvordan Avandia ser ut og innholdet i pakningen

Avandia 2 mg tablettene er rosa, og merket "GSK" på den ene siden og "2" på den andre siden. Tablettene kommer i blisterpakninger som inneholder 56, 112, 168 eller 180 filmdrasjerte tabletter, eller 56 filmdrasjerte tabletter i endosepakning.

Avandia 4 mg tablettene er oransje, merket "GSK" på den ene siden og "4" på den andre siden. Tablettene kommer i blisterpakninger som inneholder 7, 28, 56, 84, 90 eller 112 filmdrasjerte tabletter, eller 56 filmdrasjerte tabletter i endosepakning.

Avandia 8 mg tablettene er rødbrune, merket "GSK" på den ene siden og "8" på den andre siden. Tablettene kommer i blisterpakninger som inneholder 7, 28, 84, 90 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller tablettstyrker vil være tilgjengelig i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Storbritannia.

Tilvirker: Glaxo Wellcome Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Frankrike.

eller

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

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.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 7312687
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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Utgått markedsføringstillatelse