

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg rosiglitazon (som rosiglitazonmaleat) och 500 mg metforminhydroklorid (motsvarande 390 mg metformin som fri bas).

Hjälpämne:

Varje tablett innehåller laktos (cirka 6 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gula filmdragerade tabletter märkta "gsk" på ena sidan och "1/500" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AVANDAMET är indicerat för behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2, speciellt överviktiga patienter:

- som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi.
- i kombination med en sulfonureid, d v s trippelterapi, hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsbehandling med metformin och en sulfonureid i maximalt tolererbara doser (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Den vanliga startdosen av AVANDAMET är 4 mg rosiglitazon per dag plus 2000 mg metforminhydroklorid per dag.

Rosiglitazondosen kan ökas till 8 mg/dag efter 8 veckor om bättre glykemisk kontroll eftersträvas. Den maximala rekommenderade dygnsdosen av AVANDAMET är 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminhydroklorid.

Den totala dygnsdosen AVANDAMET bör delas upp på två doseringstillfällen.

Dostitrering med rosiglitazon (i tillägg till den optimala dosen av metformin) kan övervägas innan behandlingen ändras till AVANDAMET.

När så är kliniskt motiverat kan direkt övergång från metformin i monoterapi till AVANDAMET övervägas.

Intag av AVANDAMET tillsammans med eller strax efter födointag kan minska förekomsten av gastrointestinala symtom förknippade med metformin.

Peroral trippelterapi d v s rosiglitazon, metformin och en sulfonureid (se avsnitt 4.4):

- Hos patienter som behandlas med metformin och en sulfonureid kan behandling med AVANDAMET påbörjas med rosiglitazon 4 mg/dag och den dos metformin som ersätter den dos patienten redan tar. En doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag bör ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Hos patienter som behandlas med peroral trippelterapi kan AVANDAMET ersätta de doser av rosiglitazon och metformin som patienten redan tar.

När det bedöms lämpligt kan AVANDAMET ersätta behandling med rosiglitazon och metformin i pågående dubbel- eller trippelterapi för att förenkla behandlingen.

Äldre

Eftersom metformin utsöndras via njurarna och äldre patienter har en tendens till minskad njurfunktion, bör äldre patienter som tar AVANDAMET få sin njurfunktion regelbundet kontrollerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

AVANDAMET ska inte användas vid behandling av patienter med njursvikt eller nedsatt njurfunktion, d v s serumkreatininnivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor och/eller kreatininclearance <70 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Barn och ungdomar

AVANDAMET rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom data angående säkerhet och effekt saknas i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

AVANDAMET är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot rosiglitazon, metforminhydroklorid eller mot något av de ingående hjälpämnen
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (New York Heart Association (NYHA) stadium I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, non-STEMI och STEMI) (se avsnitt 4.4)
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
 - hjärt- eller respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholintoxikation, alkoholism (se avsnitt 4.4)
- diabetisk ketoacidosis eller diabetisk pre-koma
- njursvikt eller nedsatt njurfunktion, såsom serumkreatininnivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor och/eller kreatininclearance <70 ml/min (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, till exempel:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock
 - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos är en mycket sällsynt, men allvarlig, metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av metforminackumulation. Rapporterade fall av laktatacidos hos patienter som behandlats med metformin har främst uppträtt hos diabetespatienter med signifikant njursvikt. Förekomst av laktatacidos kan och bör reduceras genom att utvärdera även andra associerade riskfaktorer som till

exempel dåligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens och alla tillstånd associerade med hypoxi.

Diagnos:

Laktatacidos karakteriseras som acidotisk dyspné, buksmärtor och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratorieresultat är sänkt blod-pH, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och ökad laktat/pyruvatkvot. Om metabolisk acidosis misstänks ska behandlingen avbrytas och patienten omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna ska serumkreatininnivåerna bestämmas regelbundet:

- minst en gång om året hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger om året hos patienter med serumkreatininnivåer vid den övre gränsen av det normala och hos äldre patienter.

Asymtomatisk nedsatt njurfunktion ses ofta hos äldre. Speciell försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid start av antihypertensiv behandling eller när behandling med diuretika eller ett NSAID-läkemedel påbörjas.

Vätskeretention och hjärtsvikt

Tiazolidindioner kan orsaka vätskeretention, vilket skulle kunna förvärra eller utlösa tecken eller symtom på hjärtsvikt. Rosiglitazon kan orsaka dosberoende vätskeretention. Vätskeretention som möjlig bidragande orsak till viktökning ska bedömas individuellt eftersom snabb och uttalad viktökning i mycket sällsynta fall har rapporterats som ett tecken på vätskeretention. Alla patienter ska monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin, men även de som behandlas med en sulfonureid, de som löper risk för hjärtsvikt eller har en minskad hjärtkapacitet. AVANDAMET-behandlingen ska avbrytas vid tecken på försämring av hjärtstatus.

Användning av AVANDAMET i kombination med en sulfonureid eller insulin kan vara associerat med en ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.8). Beslutet att påbörja behandling med AVANDAMET i kombination med en sulfonureid bör inkludera övervägande av andra behandlingsalternativ. Ökad monitorering av patienten rekommenderas, särskilt om AVANDAMET används i kombination med insulin, men även vid kombination med en sulfonureid.

Hjärtsvikt rapporterades mer frekvent hos patienter som tidigare haft hjärtsvikt. Ödem och hjärtsvikt rapporterades också mer frekvent hos äldre patienter och hos patienter med lätt till måttlig njursvikt. Försiktighet bör iaktas hos patienter över 75 år på grund av begränsad erfarenhet hos denna patientgrupp. Eftersom NSAID-läkemedel, insulin och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling med dessa läkemedel öka risken för ödem.

Kombination med insulin

En ökad incidens av hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar när rosiglitazon använts i kombination med insulin. Eftersom insulin och rosiglitazon båda kan ge vätskeretention kan samtidig tillförsel öka risken för ödem och ischemisk hjärtsjukdom. Insulin bör endast i undantagsfall läggas till pågående rosiglitazonbehandling och patienten bör då följas upp noggrant.

Myokardischemi

En retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier tyder på att behandling med rosiglitazon kan vara associerat med en ökad risk för myokardiella ischemiska händelser. Men i sin helhet är tillgängliga data beträffande risken för kardiell ischemi inte konklusiva (se avsnitt 4.8). Det finns begränsade kliniska studiedata på patienter med ischemisk hjärtsjukdom och/eller perifer arteriell sjukdom. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas därför inte rosiglitazon till dessa patienter, särskilt inte till dem med symtom på myokardischemi.

Akut koronart syndrom (ACS)

Patienter med akut koronart syndrom har inte studerats i kontrollerade kliniska studier med rosiglitazon. Med tanke på den eventuella risken att utveckla hjärtsvikt hos dessa patienter ska rosiglitazonbehandling inte påbörjas hos patienter med akut koronarsjukdom och behandling bör avbrytas under den akuta fasen (se avsnitt 4.3).

Monitorering av leverfunktionen

Under den uppföljning som skett sedan introduktion på marknaden av rosiglitazon har enstaka fall av hepatocellulär dysfunktion rapporterats (se avsnitt 4.8). Erfarenheten av rosiglitazon till patienter med förhöjda leverenzymmer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) är begränsad. Därför ska leverenzymmer kontrolleras hos alla patienter innan behandling med AVANDAMET inleds och därefter regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med AVANDAMET ska inte påbörjas hos patienter med förhöjda leverenzymnivåer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) eller om några andra tecken på leversjukdom föreligger. Om ALAT-nivåerna ökar till >3 gånger det övre normalvärdet vid AVANDAMET-behandling ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3 gånger det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symtom som antyder nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärtor, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med AVANDAMET avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska läkemedelsbehandlingen avbrytas.

Ögon

Fall av nydebuterat eller förvärrat makulaödem med försämrad synskärpa har rapporterats efter godkännandet för försäljning av tiazolidindioner inklusive rosiglitazon. Många av dessa patienter rapporterade samtidig förekomst av perifer ödem. Det är oklart om det finns ett direkt samband mellan rosiglitazon och makulaödem, men om patienten rapporterar försämrad synskärpa ska förskrivaren vara uppmärksam på risken för makulaödem och lämplig remiss till ögonläkare övervägas.

Viktökning

I kliniska prövningar med rosiglitazon har dosrelaterad viktökning observerats. Viktökningen var större när rosiglitazon användes i kombination med insulin. Viktutvecklingen ska därför följas noggrant eftersom den kan bero på vätskeretention, vilket kan associeras med hjärtsvikt.

Anemi

En dosrelaterad minskning av hemoglobinnivåerna kan förekomma vid behandling med rosiglitazon. Vid behandling med AVANDAMET av patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart finns en ökad risk för anemi.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med AVANDAMET i kombination med en sulfonureid eller insulin, kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. Ökad monitorering av patienten och en dosreduktion av sulfonureiden eller insulinet kan vara nödvändig.

Operation

Eftersom AVANDAMET innehåller metforminhydroklorid bör behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän narkos och bör vanligtvis inte återupptas förrän 48 timmar efter.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. På grund av metformininnehållet, bör därför AVANDAMET-behandling avbrytas före eller vid början av sådan undersökning och inte återupptas förrän 48 timmar efter, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Benfrakturer

Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon (se avsnitt 4.8). En majoritet av frakturerna har inträffat på de övre extremiteterna och distala nedre extremiteterna. Hos kvinnor noterades denna ökade incidens efter första behandlingsåret och kvarstod under långtidsbehandling. Risken för frakturer ska beaktas vid omhändertagande av patienter, särskilt kvinnor, som behandlas med rosiglitazon.

Övrigt

Premenopausala kvinnor har behandlats med rosiglitazon i kliniska studier. Trots att hormonell obalans har konstaterats i prekliniska studier (se avsnitt 5.3) har inga betydelsefulla biverkningar förknippade med menstruella störningar observerats. Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p g a insulinresistens. Patienterna ska därför informeras om risken för graviditet (se avsnitt 4.6).

AVANDAMET ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP 2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin) p g a deras effekt på farmakokinetiken av rosiglitazon (se avsnitt 4.5). AVANDAMET ska även användas med försiktighet vid samtidig behandling med katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion (t ex cimetidin) p g a deras effekt på farmakokinetiken av metformin (se avsnitt 4.5). Glykemisk kontroll ska noggrant monitoreras. Ändrad dosering av AVANDAMET inom det rekommenderade dosintervallet eller ändring i diabetesbehandlingen bör övervägas.

Alla patienter bör fortsätta sin diet med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sin energisnåla diet. Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

AVANDAMET tabletter innehåller laktos och ska därför inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte gjorts några formella interaktionsstudier med AVANDAMET. Samtidig administrering av de aktiva substanserna till patienter i kliniska studier och i utbredd klinisk användning har dock inte resulterat i några oväntade interaktioner. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen för de individuella aktiva substanserna (rosiglitazon och metformin).

Det finns en ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning (speciellt i samband med fasta, undernäring eller leverinsufficiens) på grund av den aktiva substansen metformin i AVANDAMET (se avsnitt 4.4). Undvik intag av alkohol och alkoholhaltiga läkemedel.

Katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion (t ex cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma tubulära transportvägar i njurarna. En studie på sju friska frivilliga visade att cimetidin 400 mg, givet två gånger dagligen, ökade den systemiska exponeringen (AUC) för metformin med 50% och C_{max} med 81%. När katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion ges samtidigt, bör därför noggrann monitorering av glykemisk kontroll, dosjustering inom det rekommenderade doseringsintervallet och ändring i diabetesbehandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP 2C8 och endast till en mindre del via CYP 2C9.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en hämmare av CYP 2C8) resulterade i en tvåfaldig ökning av plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Eftersom det föreligger en ökad risk för dosrelaterade oönskade reaktioner kan en minskning av rosiglitazondosen vara nödvändig. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av rosiglitazon och rifampicin (en inducerare av CYP 2C8) resulterade i en 66%-ig minskning i plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Det kan inte uteslutas att andra inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) också kan påverka rosiglitazonexponeringen. Rosiglitazondosen kan behöva ökas. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta interaktioner med CYP 2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidigt intag av rosiglitazon och de perorala diabetesmedlen glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP 2C9-substratet warfarin, CYP 3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan leda till njursvikt, vilket leder till ackumulation av metformin och risk för laktatacidos. Metforminbehandling bör avbrytas före eller vid tidpunkten för kontrastundersökning och inte återupptas förrän tidigast efter 48 timmar och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal.

Kombinationer som nödvändiggör försiktighet vid användning

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk verkan. Patienten bör informeras och blodglukosnivån övervakas oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med något av de andra läkemedlen och vid avbrytande av sådan behandling.

ACE-hämmare kan sänka blodglukosnivån. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med sådana medel och vid avbrytande av sådan behandling.

4.6 Graviditet och amning

Det finns inga tillgängliga prekliniska eller kliniska data över gravida eller ammande som exponerats för AVANDAMET.

Rosiglitazon har rapporterats passera placenta hos människa och har påvisats i fostervävnad. Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med rosiglitazon saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

AVANDAMET ska därför inte användas under graviditet. Om en patient önskar bli gravid, eller om graviditet inträffar, ska behandlingen med AVANDAMET avbrytas om inte de förväntade fördelarna för modern överväger riskerna för fostret.

Både rosiglitazon och metformin har påvisats i mjölken hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till att barnet exponeras för läkemedlet. AVANDAMET ska därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

AVANDAMET har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedan presenteras biverkningarna för var och en av substanserna i AVANDAMET. En biverkning för den fasta kombinationen nämns bara om den inte har setts för endera av substanserna i AVANDAMET eller om den har förekommit i en högre frekvens än vad som är angivet för en enskild substans.

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen.

Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart. Frekvensklassificeringen baserad på erfarenhet från kliniska prövningar överensstämmer inte nödvändigtvis med biverkningsfrekvensen i normal klinisk praxis. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$ inklusive enskilda rapporter).

AVANDAMET

Data från dubbelblinda studier bekräftar att säkerhetsprofilen vid samtidig behandling med rosiglitazon och metformin är jämförbar med de kombinerade biverkningsprofilerna för de båda läkemedlen. Även begränsade data för AVANDAMET överensstämmer med denna kombinerade biverkningsprofil.

Data från kliniska prövningar (tillägg av insulin till pågående AVANDAMET-behandling)

I en studie (n=322) där insulin gavs som tillägg till pågående behandling med AVANDAMET observerades inga nya biverkningar utöver de som redan har fastställts för AVANDAMET eller kombinationsbehandlingar som innefattar rosiglitazon.

En ökad risk för biverkningar relaterade till både vätskeretention och hypoglykemi föreligger emellertid då AVANDAMET används i kombination med insulin.

Rosiglitazon

Data från kliniska prövningar

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen. Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart.

Tabell 1 anger biverkningar som rapporterats från en sammanställning av kliniska studier på över 5 000 rosiglitazonbehandlade patienter. Inom varje organsystem anges biverkningarna i tabellen i fallande frekvens för rosiglitazon som monoterapi. Inom varje frekvensklass anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningsfrekvenser rapporterade från kliniska prövningar med rosiglitazon

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med metformin	Rosiglitazon med metformin och en sulfonureid
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Granulocytopeni			Vanlig
Metabolism och nutrition			
Hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Hypertriglyceridemi	Vanlig		
Hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Viktökning	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Ökad aptit	Vanlig		
Hypoglykemi		Vanlig	Mycket vanlig
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel*		Vanlig	
Huvudvärk*			Vanlig
Hjärtat			
Hjärtsvikt ²		Vanlig	Vanlig
Kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Magtarmkanalen			
Förstoppning	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	
Myalgi*			Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Ödem	Vanlig	Vanlig	Mycket vanlig

*Frekvensen för bakgrundsincidensen av dessa händelser är ”vanliga”, baserat på data från placebogrupporna i kliniska prövningar.

¹Hyperkolesterolemi rapporterades hos upp till 5,3% av patienterna som behandlades med rosiglitazon (peroral mono-, dubbel- eller trippelterapi). De förhöjda totalkolesterolnivåerna var förenade med ökning av både LDLc och HDLc, men förhållandet mellan totalkolesterolvärdet och HDLc var oförändrat eller förbättrat i långtidsstudier. Generellt var dessa förändringar lätta till måttliga och krävde vanligtvis inte att behandlingen avbröts.

²En ökad incidens av hjärtsvikt observerades när rosiglitazon gavs som tillägg till behandlingsregimer innefattande en sulfonureid (antingen som dubbel- eller trippelterapi) och föreföll vara högre vid 8 mg rosiglitazon jämfört med 4 mg (sammanlagd daglig dos). Incidensen av hjärtsvikt var 1,4% vid peroral trippelterapi i den största dubbelblinda studien jämfört med 0,4% vid dubbelterapi med metformin och en sulfonureid. Incidensen av hjärtsvikt var 2,4% vid kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon som tillägg till pågående insulinbehandling) jämfört med 1,1% med enbart insulin.

En försämring eller möjlig försämring av hjärtsvikten rapporterades hos 6,4% av patienterna som behandlades med rosiglitazon jämfört med 3,5% av patienterna i placebogruppen i en placebokontrollerad ettårsstudie hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass I till II.

³Vid en retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier var den totala incidensen händelser som kan ha samband med kardiell ischemi högre för behandlingsregimer med rosiglitazon jämfört med placebo och aktiv kontroll i kombination (2,00% jämfört med 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% konfidensintervall (KI) 1,004-1,69)]. Denna risk ökade när rosiglitazon gavs som tillägg till pågående insulinbehandling och hos patienter som behandlades med nitrater för känd ischemisk hjärtsjukdom. I en uppdatering till denna retrospektiva analys som inkluderade ytterligare 10 studier som uppfyllde inklusionskriterierna, men som inte var tillgängliga vid tidpunkten för den ursprungliga analysen, framkom att den sammanlagda incidensen för typiska händelser associerade med kardiell ischemi inte skilde sig statistiskt mellan rosiglitazoninnehållande behandlingsregimer, 2,21%, och en kombination av aktiva och placebo behandlingar, 2,08 % [HR 1,098 (95% KI 0,809 – 1,354)]. I en prospektiv kardiovaskulär outcome-studie (medeluppföljningstid 5,5 år) var de primära effektmåttan död eller sjukhusvård på grund av kardiovaskulära händelser likvärdiga mellan rosiglitazon och annan aktiv behandling [HR 0,99 (95% KI 0,85 – 1,16)]. Två andra prospektiva, randomiserade, kontrollerade långtidsstudier (9,620 patienter, studietid >3 år i varje studie) som jämför rosiglitazon med några andra godkända perorala diabetesmedel eller placebo har inte kunnat bekräfta eller utesluta den potentiella risken för kardiell ischemi. Tillgängliga data vad gäller risk för kardiell ischemi är ej konklusiva.

⁴ Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon. I en monoterapi studie var incidensen hos kvinnor som fått rosaglitazon 9,3% (2,7 patienter per 100 patientår) mot 5,1% (1,5 patienter per 100 patientår) för metformin eller 3,5% (1,3 patienter per 100 patientår) för glibenklamid. I en annan långtidsstudie var det en ökad incidens av benfrakturer hos patienter i den kombinerade rosaglitazongruppen jämfört med kontrollgruppen som fick aktiv behandling [8,3% mot 5,3%, risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 - 1,97)]. Risken för frakturer verkade vara högre för kvinnor jämfört med kontrollgruppen [11,5% mot 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 - 2,41), än för män jämfört med kontrollgruppen [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 - 1,77)]. Ytterligare data krävs för att avgöra om det finns en förhöjd risk för frakturer hos män efter en längre uppföljningsperiod. Majoriteten av frakturerna inträffade i övre extremiteterna och de distala nedre extremiteterna (se avsnitt 4.4).

I dubbelblinda kliniska prövningar var incidensen av ALAT-stegringar, överstigande tre gånger den övre normalgränsen, densamma för rosiglitazon och placebo (0,2%) och lägre än den för aktiva kontroller (0,5% metformin/sulfonureid). Incidensen av alla biverkningar relaterade till lever och gallvägar var <1,5% i samtliga behandlingsgrupper och jämförbar med placebo.

Data insamlad efter godkännandet för försäljning

Förutom de biverkningar som identifierats från kliniska prövningar har de biverkningar som anges i tabell 2 rapporterats från användning av rosiglitazon efter marknadsföringsgodkännandet.

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning av rosiglitazon

Biverkning	Frekvens
Metabolism och nutrition	
Snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
Immunsystemet (se Hud och subkutan vävnad)	
Anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
Ögon	
Makulaödem	Sällsynt
Hjärtat	
Hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
Lever och gallvägar	
Leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad (se Immunsystemet)	
Angioödem	Mycket sällsynt
Hudreaktioner (t ex urtikaria, klåda, utslag)	Mycket sällsynt

⁵Sällsynta fall av förhöjda leverenzym⁵ och hepatocellulär dysfunktion har rapporterats. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats.

Metformin

Data från kliniska prövningar och data insamlad efter godkännandet för försäljning

Tabell 3 anger biverkningar utifrån organsystem och frekvens. Frekvensklassificeringen för metformin baseras på informationen från produktresuméerna inom EU.

Tabell 3. Biverkningsfrekvenser för metformin rapporterade från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning.

Biverkning	Frekvens
Magtarmkanalen	
Gastrointestinala symtom ⁶	Mycket vanlig
Metabolism och nutrition	
Laktatacidos	Mycket sällsynt
Vitamin B ₁₂ -brist ⁷	Mycket sällsynt
Centrala och perifera nervsystemet	
Metallsmak	Vanlig
Lever och gallvägar	
Leverfunktionsnedsättning	Mycket sällsynt
Hepatit	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad	
Urtikaria	Mycket sällsynt
Erytem	Mycket sällsynt
Pruritus	Mycket sällsynt

⁶Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fall.

⁷Långtidsbehandling med metformin har lett till minskad vitamin B₁₂-absorption, som i mycket sällsynta fall kan orsaka kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t ex megaloblastisk anemi).

4.9 Överdoser

Inga data beträffande överdosering av AVANDAMET finns tillgängliga.

Data beträffande överdosering av rosiglitazon hos människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i perorala engångsdoser på upp till 20 mg och tolererades då väl.

En stor överdos av metformin (eller samtidigt föreliggande risker för laktatacidos) kan leda till laktatacidos, vilket är ett medicinskt akutillstånd som måste behandlas på sjukhus.

I händelse av överdosering rekommenderas adekvat understödjande behandling beroende på patientens kliniska status. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys, dock är rosiglitazon starkt proteinbundet och elimineras inte vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av orala blodglukossänkande läkemedel, ATC-kod A10BD03

AVANDAMET består av en kombination av två antidiabetika med komplementära verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: rosiglitazonmaleat tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner och

metforminhydroklorid är en biguanid. Tiazolidindioner verkar främst genom att reducera insulinresistensen och biguanider genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

Rosiglitazon

Rosiglitazon är en selektiv agonist som binds till PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) nukleärreceptorn och tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner. Rosiglitazon sänker glukosnivåerna genom att minska insulinresistensen i fettvävnad, skelettmuskel och lever.

Rosiglitazons antihyperglykemiska effekt har visats i ett flertal djurmodeller för typ 2-diabetes. Dessutom bevarade rosiglitazon β -cellsfunktionen, vilket visats genom en ökning av pankreas öcellsmassa samt insulininnehåll, och förhindrade utvecklingen av hyperglykemi i djurmodeller för typ 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerade inte pankreas insulinsekretion och framkallade inte heller hypoglykemi hos råttor och möss. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat), med hög affinitet till den lösliga humana PPAR γ -receptorn, var relativt potent i ett glukostoleranstest på obesa möss. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte helt klarlagd.

Kliniska prövningar har visat att den glukossänkande effekten av rosiglitazon inträder gradvis med en i det närmaste maximal reduktion av fastevärdet för plasmaglukos (FPG) efter cirka 8 veckors behandling. Den förbättrade glykemiska kontrollen är förenad med reduktion av både fastevärden och postprandiell glukosnivå.

Rosiglitazonbehandling var förenad med viktökning. I mekanismstudier har viktökningen visat sig bero främst på ökat subkutant fett med minskat visceralt och intrahepatiskt fett.

I överensstämmelse med verkningsmekanismen ger rosiglitazon i kombination med metformin minskad insulinresistens och förbättring av bukspottkörtelns β -cellsfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda men komplementära verkningsmekanismer resulterade kombinationsbehandling med rosiglitazon och metformin i additiva effekter avseende glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes.

I studier på upp till tre år resulterade behandling med rosiglitazon, givet en eller två gånger dagligen, i kombination med metformin i en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt sågs hos överviktiga patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie har inte slutförts med rosiglitazon, varför de långsiktiga fördelar som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll med rosiglitazon inte har visats.

En kontrollerad jämförande klinisk studie (rosiglitazon upp till 8 mg/dag eller metformin upp till 2000 mg/dag) genomfördes hos 197 barn (10 till 17 år) med typ 2-diabetes under 24 veckor. Förbättring av HbA1c jämfört med utgångsvärdet uppvisade endast statistisk signifikans i metformingruppen. Rosiglitazon kunde inte påvisas ha jämförbar effekt med metformin. Efter rosiglitazonbehandling noterades inget som gav anledning att misstänka något nytt avseende säkerhet hos barn jämfört med hos vuxna med diabetes mellitus typ 2. Det finns inga långtidsdata avseende effekt och säkerhet hos barn.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) är en dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie med en behandlingstid på 4-6 år (medianvärde 4 år) där rosiglitazondoser på 4-8 mg/dag jämfördes med metformin (500-2000 mg/dag) och glibenklamid (2,5-15 mg/dag) hos 4351 läkemedelsnaiva försökspersoner nyligen diagnostiserade (≤ 3 år) med typ 2 diabetes. I studien (upp till 72 månaders behandling) minskade behandling med rosiglitazon signifikant risken för monoterapisvikt (FPG $>10,0$ mmol/L) med 63% jämfört med glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) och med 32% jämfört med metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85). Detta ger en kumulativ incidens avseende behandlingssvikt på 10,3% för rosiglitazon, 14,8% för metformin och 23,3% för glibenklamid. Totalt avbröt 43%, 47% och 42% av försökspersonerna studien i respektive rosiglitazon-, glibenklamid- och metformingrupp av annan anledning än monoterapisvikt. Effekten av dessa fynd på sjukdomsutveckling, mikrovaskulära- eller makrovaskulära förändringar har inte fastställts (se avsnitt 4.8). De i studien observerade biverkningarna var jämförbara med den kända biverkningsprofilen för

varje enskild behandling, inkluderande kontinuerlig viktuppgång med rosiglitazon. En förhöjd incidens benfrakturer sågs dessutom hos kvinnor med rosiglitazon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

RECORD-studien (Rosaglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4 447 patienter), öppen, prospektiv, kontrollerad studie (medeluppföljningstid 5,5 år) där patienter med typ-2 diabetes med bristande behandlingskontroll med metformin eller sulfonureid blev randomiserade till tillägg av rosiglitazon till metformin eller sulfonureid. Medelvärde för tiden dessa patienter hade haft diabetes var ca 7 år. Det primära effektmåttet bedömdes oberoende och var sjukhusvård på grund av kardiovaskulär händelse (vilket inkluderade sjukhusvård för hjärtsvikt) eller kardiovaskulär död. Genomsnittliga slutdoser efter randomiserad terapi visas i följande tabell.

Randomiserad terapi†	Genomsnittlig (SD) dos efter randomiserad terapi
Rosiglitazon (antigen SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonureid (tidigare metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (tidigare sulfonureid)	1 995,5 (682,6) mg

*Liknande relativ effektiv dos (d.v.s. ungefär halva maximala dosen) för en annan sulfonureid (glibenklamid och glicazid).

†Patienter som tog bestämd behandling som randomiserats i kombination med korrekt tidigare terapi och med värderbara data.

Ingen skillnad i antalet händelser för rosiglitazon enligt det oberoende bedömda primära effektmåttet (321/2 220) jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (323/2 227) (HR 0,99, CI 0,85–1,16) observerades, vilket uppfyller det fördefinierade ”non-inferiority” kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p=0,02$). HR och KI för de viktigaste sekundära effektmåten var: död oavsett orsak (HR 0,86, CI 0,68–1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulär död, akut hjärtinfarkt, stroke) (HR 0,93, KI 0,74–1,15), kardiovaskulär död (HR 0,84, KI 0,59–1,18), akut hjärtinfarkt (HR 1,14, KI 0,80–1,63) och stroke (HR 0,72, KI 0,49–1,06). En sub-studie vid 18 månader visade att rosiglitazon i kombination med metformin eller en sulfonureid inte gav sämre resultat än kombinationen av sulfonureid plus metformin vad gäller sänkning av HbA1c. I den slutliga analysen vid 5 år observerades en justerad medelsänkning med 0,14 % från baslinjen av HbA1c för patienter med tillägg av rosiglitazon till metformin jämfört med en ökning på 0,17 % för patienter med tillägg av sulfonureid till metformin under behandling med randomiserade kombinationsterapier ($p<0,0001$ för behandlingsskillnaden). En justerad medelsänkning med 0,24 % av HbA1c sågs för patienter som fick tillägg av rosiglitazon till sulfonureid jämfört med en sänkning av HbA1c på 0,10 % för patienter som fick tillägg av metformin till sulfonureid, ($p<0,0083$ för behandlingsskillnaden). Det fanns en signifikant ökning av hjärtsvikt (dödlig och icke dödlig) (HR 2,10, KI 1,35–3,27) och benfrakturer (Risk Ratio 1,57, KI 1,26–1,97) i rosiglitazoninnehållande behandlingarna jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (Se avsnitt 4.4 och 4.8). Totalt 564 patienter uteblev från kardiovaskulär uppföljning vilket motsvarades av 12,3% av rosiglitazonpatienterna och 13% av patienterna i kontrollpatienterna; motsvarande 7,2% av förlorade patientår för uppföljning av kardiovaskulära händelser och 2,0% av förlorade patientår för uppföljning av död oavsett orsak.

Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala nivån av plasmaglukos. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- Reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen.
- Genom måttlig ökning av insulinkänsligheten, förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen.
- Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten av specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av metformins verkan på blodglukosnivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier av medellängd till långtidsbehandling: metformin reducerar totalt kolesterol, LDLc och triglyceridnivåerna.

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva långtidseffekten av intensiv blodglukoskontroll vid typ 2-diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter att diet visat sig vara otillräckligt som enda behandling visade följande:

- En signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1 000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1 000 patientår), $p=0,0034$.
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1 000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1 000 patientår, $p=0,017$.
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1 000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1 000 patientår ($p=0,011$), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1 000 patientår ($p=0,021$).
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1 000 patientår, enbart diet 18 fall/1 000 patientår ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

AVANDAMET

Absorption

Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan absorptionskaraktistika för rosiglitazon och metformin från AVANDAMET-tabletten och data från rosiglitazonmaleat- respektive metforminhydrokloridtabletter.

Föda hade ingen effekt på AUC för rosiglitazon eller metformin när AVANDAMET gavs till friska försökspersoner. Efter födoIntag var C_{max} lägre (22% för rosiglitazon och 15% för metformin) och t_{max} fördröjt (med cirka 1,5 timmar för rosiglitazon och 0,5 timmar för metformin). Denna effekt av föda anses inte vara kliniskt signifikant.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorption

Efter en oral dos av 4 mg eller 8 mg rosiglitazon är den absoluta biotillgängligheten cirka 99%. Maximal plasmakoncentration föreligger cirka 1 timme efter intag. Plasmakoncentrationen är i stort sett proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet.

FödoIntag förändrar inte den totala expositionen av rosiglitazon (AUC). Däremot ses en mindre reduktion av C_{max} (cirka 20-28%) och ett fördröjt t_{max} (cirka 1 timme och 45 min.) jämfört med om dosen ges vid fasta. Dessa små skillnader är inte kliniskt signifikanta och det är därför inte nödvändigt att administrera rosiglitazon vid någon särskild tidpunkt i förhållande till måltid. Absorptionen av rosiglitazon påverkas inte av ökning i magsaftens pH.

Distribution

Distributionsvolymen för rosiglitazon är cirka 14 liter hos friska försökspersoner. Rosiglitazon binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 99,8%). Bindningsgraden påverkas inte av koncentration eller ålder. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Metabolism

Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför inget av den oförändrade modersubstansen utsöndras. Metabolismen sker huvudsakligen genom N-demetylering och hydroxylering följt av konjugering med sulfat och glukuronsyra. Huvudmetabolitens (parahydroxysulfat) betydelse för den antidiabetiska effekten av rosiglitazon är inte helt klarlagd hos människa, och det kan inte uteslutas att metaboliten kan bidra till effekten. Detta innebär emellertid inga risker för den patientgrupp, inklusive subpopulationer, för vilken behandlingen är avsedd, eftersom nedsatt leverfunktion är en kontraindikation och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter och patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP 2C8 och endast till en liten del av CYP 2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A av rosiglitazon *in vitro* är sannolikheten låg för betydelsefulla metabola interaktioner med substanser som metaboliseras av de nämnda P450-enzymerna. Rosiglitazon uppvisade en måttlig hämning av CYP 2C8 (IC₅₀ 18 µM) och en låg hämning av CYP 2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se avsnitt 4.5). En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP 2C9 substrat *in vivo*.

Elimination

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3-4 timmar. Det finns inget som tyder på en oväntad ackumulering av rosiglitazon vid dosering en eller två gånger dagligen. Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen och cirka 2/3 av dosen elimineras denna väg medan eliminering via feces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller feces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är cirka 130 timmar vilket indikerar att elimineringen av metaboliter är mycket långsam. Efter upprepad dosering kan ackumulering av metaboliter i plasma förväntas, särskilt av huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) för vilken en åttafaldig ackumulering förväntas.

Särskilda patientgrupper

Kön: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade inga uppenbara skillnader i rosiglitazons farmakokinetik mellan kvinnor och män.

Äldre: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade att ålder inte påverkar rosiglitazons farmakokinetik i någon signifikant utsträckning.

Barn och ungdomar: En farmakokinetisk populationsanalys hos 96 patienter mellan 10 och 18 år, vilka vägde 35-178 kg, tyder på att medelvärde för CL/F hos barn och hos vuxna är jämförbart. Individuella CL/F hos barn var i samma intervall som individuella CL/F hos vuxna. CL/F föreföll vara oberoende av ålder men ökade med vikten hos barn i den studerade populationen.

Nedsatt leverfunktion: Hos cirrotiska patienter med måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion var obundet C_{max} och AUC 2 till 3 gånger högre än hos friska personer. Den interindividuella variationen var stor med en sjufaldig skillnad i obundet AUC mellan patienter.

Nedsatt njurfunktion: Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos kroniskt dialysbehandlade patienter med njursvikt.

Metformin

Absorption

Efter en peroral dos av metformin nås t_{max} inom 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg metformintablett är ungefär 50-60% hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30%.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär. Vid vanliga metformindoser och

doseringsintervall nås steady state avseende plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg inte maximala metforminplasmanivåer ($C_{\max}$) 4 mikrogram/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg, sågs 40% lägre maximala plasmakoncentrationer, en 25%-ig minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa minskningar är okänd.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin fördelar sig in i erytrocyterna. $C_{\max}$ i blod är lägre än $C_{\max}$ i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg mellan 63 - 276 l.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Elimination

Renalt clearance för metformin är >400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskas renalt clearance i förhållande till clearance för kreatinin och därmed förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med den kombinerade produkten AVANDAMET. Följande data har framkommit under studier utförda på rosiglitazon och metformin var för sig.

Rosiglitazon

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: en ökad plasmavolym med åtföljande minskning av antalet röda blodkroppar och en ökning av hjärtvikten. En ökning av levervikten, plasma ALT (endast hund) och fettvävnad observerades också. Liknande effekter har setts med andra tiazolidindioner.

I reproduktionstoxikologiska studier var administrering av rosiglitazon till råttor under andra halvan av dräktighetsperioden förenad med fosterdöd och försenad fosterutveckling. Dessutom hämmade rosiglitazon östradiol- och progesteronsyntesen i ovarierna och sänkte plasmanivåerna för dessa hormoner. Detta hade en inverkan på både estrus/menstruationscykeln och fertiliteten (se avsnitt 4.4).

Behandling med rosiglitazon vid 200 gånger den farmakologiskt aktiva dosen, i en djurmodell för familjär adenomatös polypos (FAP), ökade mångfalden av tumörer i kolon. Relevansen av detta fynd är inte känt. Rosiglitazon främjade dock differentiering och normalisering av mutagena förändringar i humana koloncancerceller *in vitro*. Dessutom var rosiglitazon inte genotoxiskt i en serie av *in vivo*-och *in vitro*-genotoxicitetsstudier. Det sågs heller inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

Metformin

Icke-kliniska data för metformin uppvisar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade dosering, genotoxicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Natriumstärkelseglykolat
Hypromellos (E 464)
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Laktosmonohydrat
Povidon (E 1201)
Magnesiumstearat.

Filmöverdrag:

Hypromellos (E 464)
Titandioxid (E 171)
Makrogol
Gul järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PVdC/aluminium). Förpackningar med 28, 56, 112, 336 (3x112) och 360 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 oktober 2003.

Datum för förnyat godkännande: 20 oktober 2008.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELST NAMN

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg rosiglitazon (som rosiglitazonmaleat) och 500 mg metforminhydroklorid (motsvarande 390 mg metformin som fri bas).

Hjälpämne:

Varje tablett innehåller laktos (cirka 11 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Svagt rosa filmdragerade tabletter märkta ”gsk” på ena sidan och ”2/500” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AVANDAMET är indicerat för behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2, speciellt överviktiga patienter:

- som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi.
- i kombination med en sulfonureid, d v s trippelterapi, hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsbehandling med metformin och en sulfonureid i maximalt tolererbara doser (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Den vanliga startdosen av AVANDAMET är 4 mg rosiglitazon per dag plus 2000 mg metforminhydroklorid per dag.

Rosiglitazondosen kan ökas till 8 mg/dag efter 8 veckor om bättre glykemisk kontroll eftersträvas. Den maximala rekommenderade dygnsdosen av AVANDAMET är 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminhydroklorid.

Den totala dygnsdosen AVANDAMET bör delas upp på två doseringstillfällen.

Dostitrering med rosiglitazon (i tillägg till den optimala dosen av metformin) kan övervägas innan behandlingen ändras till AVANDAMET.

När så är kliniskt motiverat kan direkt övergång från metformin i monoterapi till AVANDAMET övervägas.

Intag av AVANDAMET tillsammans med eller strax efter födointag kan minska förekomsten av gastrointestinala symtom förknippade med metformin.

Peroral trippelterapi d v s rosiglitazon, metformin och en sulfonureid (se avsnitt 4.4):

- Hos patienter som behandlas med metformin och en sulfonureid kan behandling med AVANDAMET påbörjas med rosiglitazon 4 mg/dag och den dos metformin som ersätter den dos patienten redan tar. En doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag bör ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Hos patienter som behandlas med peroral trippelterapi kan AVANDAMET ersätta de doser av rosiglitazon och metformin som patienten redan tar.

När det bedöms lämpligt kan AVANDAMET ersätta behandling med rosiglitazon och metformin i pågående dubbel- eller trippelterapi för att förenkla behandlingen.

Äldre

Eftersom metformin utsöndras via njurarna och äldre patienter har en tendens till minskad njurfunktion, bör äldre patienter som tar AVANDAMET få sin njurfunktion regelbundet kontrollerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

AVANDAMET ska inte användas vid behandling av patienter med njursvikt eller nedsatt njurfunktion d v s, serumkreatininnivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor och/eller kreatininclearance <70 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Barn och ungdomar

AVANDAMET rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom data angående säkerhet och effekt saknas i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

AVANDAMET är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot rosiglitazon, metforminhydroklorid eller mot något av de ingående hjälpämnen
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (New York Heart Association (NYHA) stadium I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, non-STEMI och STEMI) (se avsnitt 4.4)
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
 - hjärt- eller respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholintoxikation, alkoholism (se avsnitt 4.4)
- diabetisk ketoacidosis eller diabetisk pre-koma
- njursvikt eller nedsatt njurfunktion, såsom serumkreatininnivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor och/eller kreatininclearance <70 ml/min (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, till exempel:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock
 - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos är en mycket sällsynt, men allvarlig, metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av metforminackumulation. Rapporterade fall av laktatacidos hos patienter som behandlats med metformin har främst uppträtt hos diabetespatienter med signifikant njursvikt. Förekomst av laktatacidos kan och bör reduceras genom att utvärdera även andra associerade riskfaktorer som till

exempel dåligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens och alla tillstånd associerade med hypoxi.

Diagnos:

Laktatacidos karakteriseras som acidotisk dyspné, buksmärtor och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratorieresultat är sänkt blod-pH, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och ökad laktat/pyruvatkvot. Om metabolisk acidosis misstänks ska behandlingen avbrytas och patienten omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna ska serumkreatininnivåerna bestämmas regelbundet:

- minst en gång om året hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger om året hos patienter med serumkreatininnivåer vid den övre gränsen av det normala och hos äldre patienter.

Asymtomatisk nedsatt njurfunktion ses ofta hos äldre. Speciell försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid start av antihypertensiv behandling eller när behandling med diuretika eller ett NSAID-läkemedel påbörjas.

Vätskeretention och hjärtsvikt

Tiazolidindioner kan orsaka vätskeretention, vilket skulle kunna förvärra eller utlösa tecken eller symtom på hjärtsvikt. Rosiglitazon kan orsaka dosberoende vätskeretention. Vätskeretention som möjlig bidragande orsak till viktökning ska bedömas individuellt eftersom snabb och uttalad viktökning i mycket sällsynta fall har rapporterats som ett tecken på vätskeretention. Alla patienter ska monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin, men även de som behandlas med en sulfonureid, de som löper risk för hjärtsvikt eller har en minskad hjärtkapacitet. AVANDAMET-behandlingen ska avbrytas vid tecken på försämring av hjärtstatus.

Användning av AVANDAMET i kombination med en sulfonureid eller insulin kan vara associerat med en ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.8). Beslutet att påbörja behandling med AVANDAMET i kombination med en sulfonureid bör inkludera övervägande av andra behandlingsalternativ. Ökad monitorering av patienten rekommenderas, särskilt om AVANDAMET används i kombination med insulin, men även vid kombination med en sulfonureid.

Hjärtsvikt rapporterades mer frekvent hos patienter som tidigare haft hjärtsvikt. Ödem och hjärtsvikt rapporterades också mer frekvent hos äldre patienter och hos patienter med lätt till måttlig njursvikt. Försiktighet bör iaktas hos patienter över 75 år på grund av begränsad erfarenhet hos denna patientgrupp. Eftersom NSAID-läkemedel, insulin och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling med dessa läkemedel öka risken för ödem.

Kombination med insulin

En ökad incidens av hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar när rosiglitazon använts i kombination med insulin. Eftersom insulin och rosiglitazon båda kan ge vätskeretention kan samtidig tillförsel öka risken för ödem och ischemisk hjärtsjukdom. Insulin bör endast i undantagsfall läggas till pågående rosiglitazonbehandling och patienten bör då följas upp noggrant.

Myokardischemi

En retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier tyder på att behandling med rosiglitazon kan vara associerat med en ökad risk för myokardiella ischemiska händelser. Men i sin helhet är tillgängliga data beträffande risken för kardiell ischemi inte konklusiva (se avsnitt 4.8). Det finns begränsade kliniska studiedata på patienter med ischemisk hjärtsjukdom och/eller perifer arteriell sjukdom. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas därför inte rosiglitazon till dessa patienter, särskilt inte till dem med symtom på myokardischemi.

Akut koronart syndrom (ACS)

Patienter med akut koronart syndrom har inte studerats i kontrollerade kliniska studier med rosiglitazon. Med tanke på den eventuella risken att utveckla hjärtsvikt hos dessa patienter ska rosiglitazonbehandling inte påbörjas hos patienter med akut koronarsjukdom och behandling bör avbrytas under den akuta fasen (se avsnitt 4.3).

Monitorering av leverfunktionen

Under den uppföljning som skett sedan introduktion på marknaden av rosiglitazon har enstaka fall av hepatocellulär dysfunktion rapporterats (se avsnitt 4.8). Erfarenheten av rosiglitazon till patienter med förhöjda leverenzymmer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) är begränsad. Därför ska leverenzymerna kontrolleras hos alla patienter innan behandling med AVANDAMET inleds och därefter regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med AVANDAMET ska inte påbörjas hos patienter med förhöjda leverenzymnivåer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) eller om några andra tecken på leversjukdom föreligger. Om ALAT-nivåerna ökar till >3 gånger det övre normalvärdet vid AVANDAMET-behandling ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3 gånger det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symtom som antyder nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärtor, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med AVANDAMET avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska läkemedelsbehandlingen avbrytas.

Ögon

Fall av nydebuterat eller förvärrat makulaödem med försämrad synskärpa har rapporterats efter godkännandet för försäljning av tiazolidindioner inklusive rosiglitazon. Många av dessa patienter rapporterade samtidig förekomst av perifer ödem. Det är oklart om det finns ett direkt samband mellan rosiglitazon och makulaödem, men om patienten rapporterar försämrad synskärpa ska förskrivaren vara uppmärksam på risken för makulaödem och lämplig remiss till ögonläkare övervägas.

Viktökning

I kliniska prövningar med rosiglitazon har dosrelaterad viktökning observerats. Viktökningen var större när rosiglitazon användes i kombination med insulin. Viktutvecklingen ska därför följas noggrant eftersom den kan bero på vätskeretention, vilket kan associeras med hjärtsvikt.

Anemi

En dosrelaterad minskning av hemoglobinnivåerna kan förekomma vid behandling med rosiglitazon. Vid behandling med AVANDAMET av patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart finns en ökad risk för anemi.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med AVANDAMET i kombination med en sulfonureid eller insulin, kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. Ökad monitorering av patienten och en dosreduktion av sulfonureiden eller insulinet kan vara nödvändig.

Operation

Eftersom AVANDAMET innehåller metforminhydroklorid bör behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän narkos och bör vanligtvis inte återupptas förrän 48 timmar efter.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. På grund av metformininnehållet bör därför AVANDAMET-behandling avbrytas före eller vid början av sådan undersökning och inte återupptas förrän 48 timmar efter, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Benfrakturer

Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer (hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon (se avsnitt 4.8). En majoritet av frakturerna har inträffat på de övre extremiteterna och distala nedre extremiteterna. Hos kvinnor noterades denna ökade incidens efter första behandlingsåret och kvarstod under långtidsbehandling. Risken för frakturer ska beaktas vid omhändertagande av patienter, särskilt kvinnor, som behandlas med rosiglitazon.

Övrigt

Premenopausala kvinnor har behandlats med rosiglitazon i kliniska studier. Trots att hormonell obalans har konstaterats i prekliniska studier (se avsnitt 5.3) har inga betydelsefulla biverkningar förknippade med menstruella störningar observerats. Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p g a insulinresistens. Patienterna ska därför informeras om risken för graviditet (se avsnitt 4.6).

AVANDAMET ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP 2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin) p g a deras effekt på farmakokinetiken av rosiglitazon (se avsnitt 4.5). AVANDAMET ska även användas med försiktighet vid samtidig behandling med katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion (t ex cimetidin) p g a deras effekt på farmakokinetiken av metformin (se avsnitt 4.5). Glykemisk kontroll ska noggrant monitoreras. Ändrad dosering av AVANDAMET inom det rekommenderade dosintervallet eller ändring i diabetesbehandlingen bör övervägas.

Alla patienter bör fortsätta sin diet med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sin energisnåla diet. Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

AVANDAMET tabletter innehåller laktos och ska därför inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte gjorts några formella interaktionsstudier med AVANDAMET. Samtidig administrering av de aktiva substanserna till patienter i kliniska studier och i utbredd klinisk användning har dock inte resulterat i några oväntade interaktioner. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen för de individuella aktiva substanserna (rosiglitazon och metformin).

Det finns en ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning (speciellt i samband med fasta, undernäring eller leverinsufficiens) på grund av den aktiva substansen metformin i AVANDAMET (se avsnitt 4.4). Undvik intag av alkohol och alkoholhaltiga läkemedel.

Katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion (t ex cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma tubulära transportvägar i njurarna. En studie på sju friska frivilliga visade att cimetidin 400 mg, givet två gånger dagligen, ökade den systemiska exponeringen (AUC) för metformin med 50% och C_{max} med 81%. När katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion ges samtidigt, bör därför noggrann monitorering av glykemisk kontroll, dosjustering inom det rekommenderade doseringsintervallet och ändring i diabetesbehandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP 2C8 och endast till en mindre del via CYP 2C9.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en hämmare av CYP 2C8) resulterade i en tvåfaldig ökning av plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Eftersom det föreligger en ökad risk för dosrelaterade oönskade reaktioner kan en minskning av rosiglitazondosen vara nödvändig. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av rosiglitazon och rifampicin (en inducerare av CYP 2C8) resulterade i en 66%-ig minskning i plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Det kan inte uteslutas att andra inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) också kan påverka rosiglitazonexponeringen. Rosiglitazondosen kan behöva ökas. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta interaktioner med CYP 2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidigt intag av rosiglitazon och de perorala diabetesmedlen glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP 2C9-substratet warfarin, CYP 3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan leda till njursvikt, vilket leder till ackumulation av metformin och risk för laktatacidos. Metforminbehandling bör avbrytas före eller vid tidpunkten för kontrastundersökning och inte återupptas förrän tidigast efter 48 timmar och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal.

Kombinationer som nödvändiggör försiktighet vid användning

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk verkan. Patienten bör informeras och blodglukosnivån övervakas oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med något av de andra läkemedlen och vid avbrytande av sådan behandling.

ACE-hämmare kan sänka blodglukosnivån. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med sådana medel och vid avbrytande av sådan behandling.

4.6 Graviditet och amning

Det finns inga tillgängliga prekliniska eller kliniska data över gravida eller ammande som exponerats för AVANDAMET.

Rosiglitazon har rapporterats passera placenta hos människa och har påvisats i fostervävnad. Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med rosiglitazon saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

AVANDAMET ska därför inte användas under graviditet. Om en patient önskar bli gravid, eller om graviditet inträffar, ska behandlingen med AVANDAMET avbrytas om inte de förväntade fördelarna för modern överväger riskerna för fostret.

Både rosiglitazon och metformin har påvisats i mjölken hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till att barnet exponeras för läkemedlet. AVANDAMET ska därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

AVANDAMET har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedan presenteras biverkningarna för var och en av substanserna i AVANDAMET. En biverkning för den fasta kombinationen nämns bara om den inte har setts för endera av substanserna i AVANDAMET eller om den har förekommit i en högre frekvens än vad som är angivet för en enskild substans.

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen.

Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart. Frekvensklassificeringen baserad på erfarenhet från kliniska prövningar överensstämmer inte nödvändigtvis med biverkningsfrekvensen i normal klinisk praxis. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$ inklusive enskilda rapporter).

AVANDAMET

Data från dubbelblinda studier bekräftar att säkerhetsprofilen vid samtidig behandling med rosiglitazon och metformin är jämförbar med de kombinerade biverkningsprofilerna för de båda läkemedlen. Även begränsade data för AVANDAMET överensstämmer med denna kombinerade biverkningsprofil.

Data från kliniska prövningar (tillägg av insulin till pågående AVANDAMET-behandling)

I en studie (n=322) där insulin gavs som tillägg till pågående behandling med AVANDAMET observerades inga nya biverkningar utöver de som redan har fastställts för AVANDAMET eller kombinationsbehandlingar som innefattar rosiglitazon.

En ökad risk för biverkningar relaterade till både vätskeretention och hypoglykemi föreligger emellertid då AVANDAMET används i kombination med insulin.

Rosiglitazon

Data från kliniska prövningar

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen. Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart.

Tabell 1 anger biverkningar som rapporterats från en sammanställning av kliniska studier på över 5 000 rosiglitazonbehandlade patienter. Inom varje organsystem anges biverkningarna i tabellen i fallande frekvens för rosiglitazon som monoterapi. Inom varje frekvensklass anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningsfrekvenser rapporterade från kliniska prövningar med rosiglitazon

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med metformin	Rosiglitazon med metformin och en sulfonureid
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Granulocytopeni			Vanlig
Metabolism och nutrition			
Hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Hypertriglyceridemi	Vanlig		
Hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Viktökning	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Ökad aptit	Vanlig		
Hypoglykemi		Vanlig	Mycket vanlig
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel*		Vanlig	
Huvudvärk*			Vanlig
Hjärtat			
Hjärtsvikt ²		Vanlig	Vanlig
Kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Magtarmkanalen			
Förstoppning	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	
Myalgi*			Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Ödem	Vanlig	Vanlig	Mycket vanlig

*Frekvensen för bakgrundsincidensen av dessa händelser är ”vanliga”, baserat på data från placebogrupporna i kliniska prövningar.

¹Hyperkolesterolemi rapporterades hos upp till 5,3% av patienterna som behandlades med rosiglitazon (peroral mono-, dubbel- eller trippelterapi). De förhöjda totalkolesterolnivåerna var förenade med ökning av både LDLc och HDLc, men förhållandet mellan totalkolesterolvärdet och HDLc var oförändrat eller förbättrat i långtidsstudier. Generellt var dessa förändringar lätta till måttliga och krävde vanligtvis inte att behandlingen avbröts.

²En ökad incidens av hjärtsvikt observerades när rosiglitazon gavs som tillägg till behandlingsregimer innefattande en sulfonureid (antingen som dubbel- eller trippelterapi) och föreföll vara högre vid 8 mg rosiglitazon jämfört med 4 mg (sammanlagd daglig dos). Incidensen av hjärtsvikt var 1,4% vid peroral trippelterapi i den största dubbelblinda studien jämfört med 0,4% vid dubbelterapi med metformin och en sulfonureid. Incidensen av hjärtsvikt var 2,4% vid kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon som tillägg till pågående insulinbehandling) jämfört med 1,1% med enbart insulin.

En försämring eller möjlig försämring av hjärtsvikten rapporterades hos 6,4% av patienterna som behandlades med rosiglitazon jämfört med 3,5% av patienterna i placebogrupperna i en placebokontrollerad ettårsstudie hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass I till II.

³Vid en retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier var den totala incidensen händelser som kan ha samband med kardiell ischemi högre för behandlingsregimer med rosiglitazon jämfört med placebo och aktiv kontroll i kombination (2,00% jämfört med 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% konfidensintervall (KI) 1,004-1,69)]. Denna risk ökade när rosiglitazon gavs som tillägg till pågående insulinbehandling och hos patienter som behandlades med nitrater för känd ischemisk hjärtsjukdom. I en uppdatering till denna retrospektiva analys som inkluderade ytterligare 10 studier som uppfyllde inklusionskriterierna, men som inte var tillgängliga vid tidpunkten för den ursprungliga analysen, framkom att den sammanlagda incidensen för typiska händelser associerade med kardiell ischemi inte skilde sig statistiskt mellan rosiglitazoninnehållande behandlingsregimer, 2,21%, och en kombination av aktiva och placebo behandlingar, 2,08 % [HR 1,098 (95% KI 0,809 – 1,354)]. I en prospektiv kardiovaskulär outcome-studie (medeluppföljningstid 5,5 år) var de primära effektmåttan död eller sjukhusvård på grund av kardiovaskulära händelser likvärdiga mellan rosiglitazon och annan aktiv behandling [HR 0,99 (95% KI 0,85 – 1,16)]. Två andra prospektiva, randomiserade, kontrollerade långtidsstudier (9,620 patienter, studietid >3 år i varje studie) som jämför rosiglitazon med några andra godkända perorala diabetesmedel eller placebo har inte kunnat bekräfta eller utesluta den potentiella risken för kardiell ischemi. Tillgängliga data vad gäller risk för kardiell ischemi är ej konklusiva.

⁴ Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon. I en monoterapi-studie var incidensen hos kvinnor som fått rosaglitazon 9,3% (2,7 patienter per 100 patientår) mot 5,1% (1,5 patienter per 100 patientår) för metformin eller 3,5% (1,3 patienter per 100 patientår) för glibenklamid. I en annan långtidsstudie var det en ökad incidens av benfrakturer hos patienter i den kombinerade rosaglitazongruppen jämfört med kontrollgruppen som fick aktiv behandling [8,3% mot 5,3%, risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 - 1,97)]. Risken för frakturer verkade vara högre för kvinnor jämfört med kontrollgruppen [11,5% mot 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 - 2,41), än för män jämfört med kontrollgruppen [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 - 1,77)]. Ytterligare data krävs för att avgöra om det finns en förhöjd risk för frakturer hos män efter en längre uppföljningsperiod. Majoriteten av frakturerna inträffade i övre extremiteterna och de distala nedre extremiteterna (se avsnitt 4.4).

I dubbelblinda kliniska prövningar var incidensen av ALAT-stegringar, överstigande tre gånger den övre normalgränsen, densamma för rosiglitazon och placebo (0,2%) och lägre än den för aktiva kontroller (0,5% metformin/sulfonureid). Incidensen av alla biverkningar relaterade till lever och gallvägar var <1,5% i samtliga behandlingsgrupper och jämförbar med placebo.

Data insamlad efter godkännandet för försäljning

Förutom de biverkningar som identifierats från kliniska prövningar har de biverkningar som anges i tabell 2 rapporterats från användning av rosiglitazon efter marknadsföringsgodkännandet.

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning av rosiglitazon

Biverkning	Frekvens
Metabolism och nutrition	
Snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
Immunsystemet (se Hud och subkutan vävnad)	
Anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
Ögon	
Makulaödem	Sällsynt
Hjärtat	
Hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
Lever och gallvägar	
Leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad (se Immunsystemet)	
Angioödem	Mycket sällsynt
Hudreaktion (t ex urtikaria, klåda, utslag)	Mycket sällsynt

⁵Sällsynta fall av förhöjda leverenzym⁵ och hepatocellulär dysfunktion har rapporterats. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats.

Metformin

Data från kliniska prövningar och data insamlad efter godkännandet för försäljning

Tabell 3 anger biverkningar utifrån organsystem och frekvens. Frekvensklassificeringen för metformin baseras på informationen från produktresuméerna inom EU.

Tabell 3. Biverkningsfrekvenser för metformin rapporterade från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning.

Biverkning	Frekvens
Magtarmkanalen	
Gastrointestinala symtom ⁶	Mycket vanlig
Metabolism och nutrition	
Laktatacidos	Mycket sällsynt
Vitamin B ₁₂ -brist ⁷	Mycket sällsynt
Centrala och perifera nervsystemet	
Metallsmak	Vanlig
Lever och gallvägar	
Leverfunktionsnedsättning	Mycket sällsynt
Hepatit	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad	
Urtikaria	Mycket sällsynt
Erytem	Mycket sällsynt
Pruritus	Mycket sällsynt

⁶Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fall.

⁷Långtidsbehandling med metformin har lett till minskad vitamin B₁₂-absorption, som i mycket sällsynta fall kan orsaka kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t ex megaloblastisk anemi).

4.9 Överdoser

Inga data beträffande överdosering av AVANDAMET finns tillgängliga.

Data beträffande överdosering av rosiglitazon hos människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i perorala engångsdoser på upp till 20 mg och tolererades då väl.

En stor överdos av metformin (eller samtidigt föreliggande risker för laktatacidos) kan leda till laktatacidos, vilket är ett medicinskt akutillstånd som måste behandlas på sjukhus.

I händelse av överdosering rekommenderas adekvat understödjande behandling beroende på patientens kliniska status. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys, dock är rosiglitazon starkt proteinbundet och elimineras inte vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av orala blodglukossänkande läkemedel, ATC-kod A10BD03

AVANDAMET består av en kombination av två antidiabetika med komplementära verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: rosiglitazonmaleat tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner och

metforminhydroklorid är en biguanid. Tiazolidindioner verkar främst genom att reducera insulinresistensen och biguanider genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

Rosiglitazon

Rosiglitazon är en selektiv agonist som binds till PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) nukleärreceptorn och tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner. Rosiglitazon sänker glukosnivåerna genom att minska insulinresistensen i fettvävnad, skelettmuskel och lever.

Rosiglitazons antihyperglykemiska effekt har visats i ett flertal djurmodeller för typ 2-diabetes. Dessutom bevarade rosiglitazon β -cellsfunktionen, vilket visats genom en ökning av pankreas öcellsmassa samt insulininnehåll, och förhindrade utvecklingen av hyperglykemi i djurmodeller för typ 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerade inte pankreas insulinsekretion och framkallade inte heller hypoglykemi hos råttor och möss. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat), med hög affinitet till den lösliga humana PPAR γ -receptorn, var relativt potent i ett glukostoleranstest på obesa möss. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte helt klarlagd.

Kliniska prövningar har visat att den glukossänkande effekten av rosiglitazon inträder gradvis med en i det närmaste maximal reduktion av fastevärdet för plasmaglukos (FPG) efter cirka 8 veckors behandling. Den förbättrade glykemiska kontrollen är förenad med reduktion av både fastevärden och postprandiell glukosnivå.

Rosiglitazonbehandling var förenad med viktökning. I mekanismstudier har viktökningen visat sig bero främst på ökat subkutant fett med minskat visceralt och intrahepatiskt fett.

I överensstämmelse med verkningsmekanismen ger rosiglitazon i kombination med metformin minskad insulinresistens och förbättring av bukspottkörtelns β -cellsfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda men komplementära verkningsmekanismer resulterade kombinationsbehandling med rosiglitazon och metformin i additiva effekter avseende glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes.

I studier på upp till tre år resulterade behandling med rosiglitazon, givet en eller två gånger dagligen, i kombination med metformin i en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt sågs hos överviktiga patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie har inte slutförts med rosiglitazon, varför de långsiktiga fördelar som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll med rosiglitazon inte har visats.

En kontrollerad jämförande klinisk studie (rosiglitazon upp till 8 mg/dag eller metformin upp till 2000 mg/dag) genomfördes hos 197 barn (10 till 17 år) med typ 2-diabetes under 24 veckor. Förbättring av HbA1c jämfört med utgångsvärdet uppvisade endast statistisk signifikans i metformingruppen. Rosiglitazon kunde inte påvisas ha jämförbar effekt med metformin. Efter rosiglitazonbehandling noterades inget som gav anledning att misstänka något nytt avseende säkerhet hos barn jämfört med hos vuxna med diabetes mellitus typ 2. Det finns inga långtidsdata avseende effekt och säkerhet hos barn.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) är en dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie med en behandlingstid på 4-6 år (medianvärde 4 år) där rosiglitazondoser på 4-8 mg/dag jämfördes med metformin (500-2000 mg/dag) och glibenklamid (2,5-15 mg/dag) hos 4351 läkemedelsnaiva försökspersoner nyligen diagnostiserade (≤ 3 år) med typ 2 diabetes. I studien (upp till 72 månaders behandling) minskade behandling med rosiglitazon signifikant risken för monoterapisvikt (FPG $>10,0$ mmol/L) med 63% jämfört med glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) och med 32% jämfört med metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85). Detta ger en kumulativ incidens avseende behandlingssvikt på 10,3% för rosiglitazon, 14,8% för metformin och 23,3% för glibenklamid. Totalt avbröt 43%, 47% och 42% av försökspersonerna studien i respektive rosiglitazon-, glibenklamid- och metformingrupp av annan anledning än monoterapisvikt. Effekten av dessa fynd på sjukdomsutveckling, mikrovaskulära- eller makrovaskulära förändringar har inte fastställts (se avsnitt 4.8). De i studien observerade biverkningarna var jämförbara med den kända biverkningsprofilen för

varje enskild behandling, inkluderande kontinuerlig viktuppgång med rosiglitazon. En förhöjd incidens benfrakturer sågs dessutom hos kvinnor med rosiglitazon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

RECORD-studien (Rosaglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4 447 patienter), öppen, prospektiv, kontrollerad studie (medeluppföljningstid 5,5 år) där patienter med typ-2 diabetes med bristande behandlingskontroll med metformin eller sulfonureid blev randomiserade till tillägg av rosiglitazon till metformin eller sulfonureid. Medelvärde för tiden dessa patienter hade haft diabetes var ca 7 år. Det primära effektmåttet bedömdes oberoende och var sjukhusvård på grund av kardiovaskulär händelse (vilket inkluderade sjukhusvård för hjärtsvikt) eller kardiovaskulär död. Genomsnittliga slutdoser efter randomiserad terapi visas i följande tabell.

Randomiserad terapi†	Genomsnittlig (SD) dos efter randomiserad terapi
Rosiglitazon (antigen SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonureid (tidigare metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (tidigare sulfonureid)	1 995,5 (682,6) mg

*Liknande relativ effektiv dos (d.v.s. ungefär halva maximala dosen) för en annan sulfonureid (glibenklamid och glicazid).

†Patienter som tog bestämd behandling som randomiserats i kombination med korrekt tidigare terapi och med värderbara data.

Ingen skillnad i antalet händelser för rosiglitazon enligt det oberoende bedömda primära effektmåttet (321/2 220) jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (323/2 227) (HR 0,99, CI 0,85–1,16) observerades, vilket uppfyller det fördefinierade ”non-inferiority” kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p=0,02$). HR och KI för de viktigaste sekundära effektmåten var: död oavsett orsak (HR 0,86, CI 0,68–1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulär död, akut hjärtinfarkt, stroke) (HR 0,93, KI 0,74–1,15), kardiovaskulär död (HR 0,84, KI 0,59–1,18), akut hjärtinfarkt (HR 1,14, KI 0,80–1,63) och stroke (HR 0,72, KI 0,49–1,06). En sub-studie vid 18 månader visade att rosiglitazon i kombination med metformin eller en sulfonureid inte gav sämre resultat än kombinationen av sulfonureid plus metformin vad gäller sänkning av HbA1c. I den slutliga analysen vid 5 år observerades en justerad medelsänkning med 0,14 % från baslinjen av HbA1c för patienter med tillägg av rosiglitazon till metformin jämfört med en ökning på 0,17 % för patienter med tillägg av sulfonureid till metformin under behandling med randomiserade kombinationsterapier ($p<0,0001$ för behandlingsskillnaden). En justerad medelsänkning med 0,24 % av HbA1c sågs för patienter som fick tillägg av rosiglitazon till sulfonureid jämfört med en sänkning av HbA1c på 0,10 % för patienter som fick tillägg av metformin till sulfonureid, ($p<0,0083$ för behandlingsskillnaden). Det fanns en signifikant ökning av hjärtsvikt (dödlig och icke dödlig) (HR 2,10, KI 1,35–3,27) och benfrakturer (Risk Ratio 1,57, KI 1,26–1,97) i rosiglitazoninnehållande behandlingarna jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (Se avsnitt 4.4 och 4.8). Totalt 564 patienter uteblev från kardiovaskulär uppföljning vilket motsvarades av 12,3% av rosiglitazonpatienterna och 13% av patienterna i kontrollpatienterna; motsvarande 7,2% av förlorade patientår för uppföljning av kardiovaskulära händelser och 2,0% av förlorade patientår för uppföljning av död oavsett orsak.

Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala nivån av plasmaglukos. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- Reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen.
- Genom måttlig ökning av insulinkänsligheten, förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen.
- Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten av specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av metformins verkan på blodglukosnivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier av medellängd till långtidsbehandling: metformin reducerar totalt kolesterol, LDLc och triglyceridnivåerna.

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva långtidseffekten av intensiv blodglukoskontroll vid typ 2-diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter att diet visat sig vara otillräckligt som enda behandling visade följande:

- En signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1 000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1 000 patientår), $p=0,0034$.
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1 000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1 000 patientår, $p=0,017$.
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1 000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1 000 patientår ($p=0,011$), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1 000 patientår ($p=0,021$).
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1 000 patientår, enbart diet 18 fall/1 000 patientår ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

AVANDAMET

Absorption

Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan absorptionskaraktistika för rosiglitazon och metformin från AVANDAMET-tabletten och data från rosiglitazonmaleat- respektive metforminhydrokloridtabletter.

Föda hade ingen effekt på AUC för rosiglitazon eller metformin när AVANDAMET gavs till friska försökspersoner. Efter födoIntag var C_{max} lägre (22% för rosiglitazon och 15% för metformin) och t_{max} fördröjt (med cirka 1,5 timmar för rosiglitazon och 0,5 timmar för metformin). Denna effekt av föda anses inte vara kliniskt signifikant.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorption

Efter en oral dos av 4 mg eller 8 mg rosiglitazon är den absoluta biotillgängligheten cirka 99%. Maximal plasmakoncentration föreligger cirka 1 timme efter intag. Plasmakoncentrationen är i stort sett proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet.

FödoIntag förändrar inte den totala expositionen av rosiglitazon (AUC). Däremot ses en mindre reduktion av C_{max} (cirka 20-28%) och ett fördröjt t_{max} (cirka 1 timme och 45 min.) jämfört med om dosen ges vid fasta. Dessa små skillnader är inte kliniskt signifikanta och det är därför inte nödvändigt att administrera rosiglitazon vid någon särskild tidpunkt i förhållande till måltid. Absorptionen av rosiglitazon påverkas inte av ökning i magsaftens pH.

Distribution

Distributionsvolymen för rosiglitazon är cirka 14 liter hos friska försökspersoner. Rosiglitazon binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 99,8%). Bindningsgraden påverkas inte av koncentration eller ålder. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Metabolism

Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför inget av den oförändrade modersubstansen utsöndras. Metabolismen sker huvudsakligen genom N-demetylering och hydroxylering följt av konjugering med sulfat och glukuronsyra. Huvudmetabolitens (parahydroxysulfat) betydelse för den antidiabetiska effekten av rosiglitazon är inte helt klarlagd hos människa, och det kan inte uteslutas att metaboliten kan bidra till effekten. Detta innebär emellertid inga risker för den patientgrupp, inklusive subpopulationer, för vilken behandlingen är avsedd, eftersom nedsatt leverfunktion är en kontraindikation och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter och patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP 2C8 och endast till en liten del av CYP 2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A av rosiglitazon *in vitro* är sannolikheten låg för betydelsefulla metabola interaktioner med substanser som metaboliseras av de nämnda P450-enzymerna. Rosiglitazon uppvisade en måttlig hämning av CYP 2C8 (IC₅₀ 18 µM) och en låg hämning av CYP 2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se avsnitt 4.5). En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP 2C9 substrat *in vivo*.

Elimination

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3-4 timmar. Det finns inget som tyder på en oväntad ackumulering av rosiglitazon vid dosering en eller två gånger dagligen. Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen och cirka 2/3 av dosen elimineras denna väg medan eliminering via feces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller feces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är cirka 130 timmar vilket indikerar att elimineringen av metaboliter är mycket långsam. Efter upprepad dosering kan ackumulering av metaboliter i plasma förväntas, särskilt av huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) för vilken en åttafaldig ackumulering förväntas.

Särskilda patientgrupper

Kön: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade inga uppenbara skillnader i rosiglitazons farmakokinetik mellan kvinnor och män.

Äldre: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade att ålder inte påverkar rosiglitazons farmakokinetik i någon signifikant utsträckning.

Barn och ungdomar: En farmakokinetisk populationsanalys hos 96 patienter mellan 10 och 18 år, vilka vägde 35-178 kg, tyder på att medelvärde för CL/F hos barn och hos vuxna är jämförbart. Individuella CL/F hos barn var i samma intervall som individuella CL/F hos vuxna. CL/F föreföll vara oberoende av ålder men ökade med vikten hos barn i den studerade populationen.

Nedsatt leverfunktion: Hos cirrotiska patienter med måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion var obundet C_{max} och AUC 2 till 3 gånger högre än hos friska personer. Den interindividuella variationen var stor med en sjufaldig skillnad i obundet AUC mellan patienter.

Nedsatt njurfunktion: Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos kroniskt dialysbehandlade patienter med njursvikt.

Metformin

Absorption

Efter en peroral dos av metformin nås t_{max} inom 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg metformintablett är ungefär 50-60% hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30%.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär. Vid vanliga metformindoser och

doseringsintervall nås steady state avseende plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg inte maximala metforminplasmanivåer ($C_{\max}$) 4 mikrogram/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg, sågs 40% lägre maximala plasmakoncentrationer, en 25%-ig minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa minskningar är okänd.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin fördelar sig in i erytrocyterna. $C_{\max}$ i blod är lägre än $C_{\max}$ i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg mellan 63 – 276 l.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Elimination

Renalt clearance för metformin är >400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskas renalt clearance i förhållande till clearance för kreatinin och därmed förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med den kombinerade produkten AVANDAMET. Följande data har framkommit under studier utförda på rosiglitazon och metformin var för sig.

Rosiglitazon

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: en ökad plasmavolym med åtföljande minskning av antalet röda blodkroppar och en ökning av hjärtvikten. En ökning av levervikten, plasma ALT (endast hund) och fettvävnad observerades också. Liknande effekter har setts med andra tiazolidindioner.

I reproduktionstoxikologiska studier var administrering av rosiglitazon till råttor under andra halvan av dräktighetsperioden förenad med fosterdöd och försenad fosterutveckling. Dessutom hämmade rosiglitazon östradiol- och progesteronsyntesen i ovarierna och sänkte plasmanivåerna för dessa hormoner. Detta hade en inverkan på både estrus/menstruationscykeln och fertiliteten (se avsnitt 4.4).

Behandling med rosiglitazon vid 200 gånger den farmakologiskt aktiva dosen, i en djurmodell för familjär adenomatös polypos (FAP), ökade mångfalden av tumörer i kolon. Relevansen av detta fynd är inte känt. Rosiglitazon främjade dock differentiering och normalisering av mutagena förändringar i humana koloncancerceller *in vitro*. Dessutom var rosiglitazon inte genotoxiskt i en serie av *in vivo*-och *in vitro*-genotoxicitetsstudier. Det sågs heller inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

Metformin

Icke-kliniska data för metformin uppvisar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade dosering, genotoxicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Natriumstärkelseglykolat
Hypromellos (E 464)
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Laktosmonohydrat
Povidon (E 1201)
Magnesiumstearat.

Filmöverdrag:

Hypromellos (E 464)
Titandioxid (E 171)
Makrogol
Röd järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PVdC/aluminium). Förpackningar med 28, 56, 112, 336 (3x112) och 360 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 oktober 2003
Datum för förnyat godkännande: 20 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg rosiglitazon (som rosiglitazonmaleat) och 1000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin som fri bas).

Hjälpämne:

Varje tablett innehåller laktos (cirka 11 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gula filmdragerade tabletter märkta ”gsk” på ena sidan och ”2/1000” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AVANDAMET är indicerat för behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2, speciellt överviktiga patienter:

- som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi.
- i kombination med en sulfonureid, d v s trippelterapi, hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsbehandling med metformin och en sulfonureid i maximalt tolererbara doser (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

För de olika doseringsrekommendationerna finns AVANDAMET tillgängligt i lämpliga styrkor.

Den vanliga startdosen av AVANDAMET är 4 mg rosiglitazon per dag plus 2000 mg metforminhydroklorid per dag.

Rosiglitazondosen kan ökas till 8 mg/dag efter 8 veckor om bättre glykemisk kontroll eftersträvas. Den maximala rekommenderade dygnsdosen av AVANDAMET är 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminhydroklorid.

Den totala dygnsdosen AVANDAMET bör delas upp på två doseringstillfällen.

Dostitrering med rosiglitazon (i tillägg till den optimala dosen av metformin) kan övervägas innan behandlingen ändras till AVANDAMET.

När så är kliniskt motiverat kan direkt övergång från metformin i monoterapi till AVANDAMET övervägas.

Intag av AVANDAMET tillsammans med eller strax efter födointag kan minska förekomsten av gastrointestinala symtom förknippade med metformin.

Peroral trippelterapi d v s rosiglitazon, metformin och en sulfonureid (se avsnitt 4.4):

- Hos patienter som behandlas med metformin och en sulfonureid kan behandling med AVANDAMET påbörjas med rosiglitazon 4 mg/dag och den dos metformin som ersätter den dos patienten redan tar. En doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag bör ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Hos patienter som behandlas med peroral trippelterapi kan AVANDAMET ersätta de doser av rosiglitazon och metformin som patienten redan tar.

När det bedöms lämpligt kan AVANDAMET ersätta behandling med rosiglitazon och metformin i pågående dubbel- eller trippelterapi för att förenkla behandlingen.

Äldre

Eftersom metformin utsöndras via njurarna och äldre patienter har en tendens till minskad njurfunktion, bör äldre patienter som tar AVANDAMET få sin njurfunktion regelbundet kontrollerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

AVANDAMET ska inte användas vid behandling av patienter med njursvikt eller nedsatt njurfunktion d v s, serumkreatininnivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor och/eller kreatininclearance <70 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Barn och ungdomar

AVANDAMET rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom data angående säkerhet och effekt saknas i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

AVANDAMET är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot rosiglitazon, metforminhydroklorid eller mot något av de ingående hjälpämnen
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (New York Heart Association (NYHA) stadium I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, non-STEMI och STEMI) (se avsnitt 4.4)
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
 - hjärt- eller respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholintoxikation, alkoholism (se avsnitt 4.4)
- diabetisk ketoacidosis eller diabetisk pre-koma
- njursvikt eller nedsatt njurfunktion, såsom serumkreatininnivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor och/eller kreatininclearance <70 ml/min (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, till exempel:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock
 - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos är en mycket sällsynt, men allvarlig, metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av metforminackumulation. Rapporterade fall av laktatacidos hos patienter som behandlats med metformin har främst uppträtt hos diabetespatienter med signifikant njursvikt. Förekomst av

laktatacidos kan och bör reduceras genom att utvärdera även andra associerade riskfaktorer som till exempel dåligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens och alla tillstånd associerade med hypoxi.

Diagnos:

Laktatacidos karakteriseras som acidotisk dyspné, buksmärtor och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratorieresultat är sänkt blod-pH, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och ökad laktat/pyruvatkvot. Om metabolisk acidosis misstänks ska behandlingen avbrytas och patienten omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna ska serumkreatininnivåerna bestämmas regelbundet:

- minst en gång om året hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger om året hos patienter med serumkreatininnivåer vid den övre gränsen av det normala och hos äldre patienter.

Asymtomatisk nedsatt njurfunktion ses ofta hos äldre. Speciell försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid start av antihypertensiv behandling eller när behandling med diuretika eller ett NSAID-läkemedel påbörjas.

Vätskeretention och hjärtsvikt

Tiazolidindioner kan orsaka vätskeretention, vilket skulle kunna förvärra eller utlösa tecken eller symtom på hjärtsvikt. Rosiglitazon kan orsaka dosberoende vätskeretention. Vätskeretention som möjlig bidragande orsak till viktökning ska bedömas individuellt eftersom snabb och uttalad viktökning mycket sällsynta fall har rapporterats som ett tecken på vätskeretention. Alla patienter ska monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin, men även de som behandlas med en sulfonureid, de som löper risk för hjärtsvikt eller har en minskad hjärtkapacitet. AVANDAMET-behandlingen ska avbrytas vid tecken på försämring av hjärtstatus.

Användning av AVANDAMET i kombination med en sulfonureid eller insulin kan vara associerat med en ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.8). Beslutet att påbörja behandling med AVANDAMET i kombination med en sulfonureid bör inkludera övervägande av andra behandlingsalternativ. Ökad monitorering av patienten rekommenderas, särskilt om AVANDAMET används i kombination med insulin, men även vid kombination med en sulfonureid.

Hjärtsvikt rapporterades mer frekvent hos patienter som tidigare haft hjärtsvikt. Ödem och hjärtsvikt rapporterades också mer frekvent hos äldre patienter och hos patienter med lätt till måttlig njursvikt. Försiktighet bör iaktas hos patienter över 75 år på grund av begränsad erfarenhet hos denna patientgrupp. Eftersom NSAID-läkemedel, insulin och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling med dessa läkemedel öka risken för ödem.

Kombination med insulin

En ökad incidens av hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar när rosiglitazon använts i kombination med insulin. Eftersom insulin och rosiglitazon båda kan ge vätskeretention kan samtidig tillförsel öka risken för ödem och ischemisk hjärtsjukdom. Insulin bör endast i undantagsfall läggas till pågående rosiglitazonbehandling och patienten bör då följas upp noggrant.

Myokardischemi

En retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier tyder på att behandling med rosiglitazon kan vara associerat med en ökad risk för myokardiella ischemiska händelser. Men i sin helhet är tillgängliga data beträffande risken för kardiell ischemi inte konklusiva (se avsnitt 4.8). Det finns begränsade kliniska studiedata på patienter med ischemisk hjärtsjukdom och/eller perifer arteriell sjukdom. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas därför inte rosiglitazon till dessa patienter, särskilt inte till dem med symtom på myokardischemi.

Akut koronart syndrom (ACS)

Patienter med akut koronart syndrom har inte studerats i kontrollerade kliniska studier med rosiglitazon. Med tanke på den eventuella risken att utveckla hjärtsvikt hos dessa patienter ska rosiglitazonbehandling inte påbörjas hos patienter med akut koronarsjukdom och behandling bör avbrytas under den akuta fasen (se avsnitt 4.3).

Monitorering av leverfunktionen

Under den uppföljning som skett sedan introduktion på marknaden av rosiglitazon har enstaka fall av hepatocellulär dysfunktion rapporterats (se avsnitt 4.8). Erfarenheten av rosiglitazon till patienter med förhöjda leverenzymmer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) är begränsad. Därför ska leverenzymmer kontrolleras hos alla patienter innan behandling med AVANDAMET inleds och därefter regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med AVANDAMET ska inte påbörjas hos patienter med förhöjda leverenzymnivåer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) eller om några andra tecken på leversjukdom föreligger. Om ALAT-nivåerna ökar till >3 gånger det övre normalvärdet vid AVANDAMET-behandling ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3 gånger det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symtom som antyder nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärtor, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med AVANDAMET avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska läkemedelsbehandlingen avbrytas.

Ögon

Fall av nydebuterat eller förvärrat makulaödem med försämrad synskärpa har rapporterats efter godkännandet för försäljning av tiazolidindioner inklusive rosiglitazon. Många av dessa patienter rapporterade samtidig förekomst av perifer ödem. Det är oklart om det finns ett direkt samband mellan rosiglitazon och makulaödem, men om patienten rapporterar försämrad synskärpa ska förskrivaren vara uppmärksam på risken för makulaödem och lämplig remiss till ögonläkare övervägas.

Viktökning

I kliniska prövningar med rosiglitazon har dosrelaterad viktökning observerats. Viktökningen var större när rosiglitazon användes i kombination med insulin. Viktutvecklingen ska därför följas noggrant eftersom den kan bero på vätskeretention, vilket kan associeras med hjärtsvikt.

Anemi

En dosrelaterad minskning av hemoglobinnivåerna kan förekomma vid behandling med rosiglitazon. Vid behandling med AVANDAMET av patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart finns en ökad risk för anemi.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med AVANDAMET i kombination med en sulfonureid eller insulin, kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. Ökad monitorering av patienten och en dosreduktion av sulfonureiden eller insulinet kan vara nödvändig.

Operation

Eftersom AVANDAMET innehåller metforminhydroklorid bör behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän narkos och bör vanligtvis inte återupptas förrän 48 timmar efter.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. På grund av metformininnehållet, bör därför AVANDAMET-behandling avbrytas före eller vid början av sådan undersökning och inte återupptas förrän 48 timmar efter, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Benfrakturer

Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon (se avsnitt 4.8). En majoritet av frakturerna har inträffat på de övre extremiteterna och distala nedre extremiteterna. Hos kvinnor noterades denna ökade incidens efter första behandlingsåret och kvarstod under långtidsbehandling. Risken för frakturer ska beaktas vid omhändertagande av patienter, särskilt kvinnor, som behandlas med rosiglitazon.

Övrigt

Premenopausala kvinnor har behandlats med rosiglitazon i kliniska studier. Trots att hormonell obalans har konstaterats i prekliniska studier (se avsnitt 5.3) har inga betydelsefulla biverkningar förknippade med menstruella störningar observerats. Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p g a insulinresistens. Patienterna ska därför informeras om risken för graviditet (se avsnitt 4.6).

AVANDAMET ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP 2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin) p g a deras effekt på farmakokinetiken av rosiglitazon (se avsnitt 4.5). AVANDAMET ska även användas med försiktighet vid samtidig behandling med katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion (t ex cimetidin) p g a deras effekt på farmakokinetiken av metformin (se avsnitt 4.5). Glykemisk kontroll ska noggrant monitoreras. Ändrad dosering av AVANDAMET inom det rekommenderade dosintervallet eller ändring i diabetesbehandlingen bör övervägas.

Alla patienter bör fortsätta sin diet med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sin energisnåla diet. Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

AVANDAMET tabletter innehåller laktos och ska därför inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte gjorts några formella interaktionsstudier med AVANDAMET. Samtidig administrering av de aktiva substanserna till patienter i kliniska studier och i utbredd klinisk användning har dock inte resulterat i några oväntade interaktioner. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen för de individuella aktiva substanserna (rosiglitazon och metformin).

Det finns en ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning (speciellt i samband med fasta, undernäring eller leverinsufficiens) på grund av den aktiva substansen metformin i AVANDAMET (se avsnitt 4.4). Undvik intag av alkohol och alkoholhaltiga läkemedel.

Katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion (t ex cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma tubulära transportvägar i njurarna. En studie på sju friska frivilliga visade att cimetidin 400 mg, givet två gånger dagligen, ökade den systemiska exponeringen (AUC) för metformin med 50% och C_{max} med 81%. När katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion ges samtidigt, bör därför noggrann monitorering av glykemisk kontroll, dosjustering inom det rekommenderade doseringsintervallet och ändring i diabetesbehandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP 2C8 och endast till en mindre del via CYP 2C9.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en hämmare av CYP 2C8) resulterade i en tvåfaldig ökning av plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Eftersom det föreligger en ökad risk för dosrelaterade oönskade reaktioner kan en minskning av rosiglitazondosen vara nödvändig. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av rosiglitazon och rifampicin (en inducerare av CYP 2C8) resulterade i en 66%-ig minskning i plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Det kan inte uteslutas att andra inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) också kan påverka rosiglitazonexponeringen. Rosiglitazondosen kan behöva ökas. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta interaktioner med CYP 2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidigt intag av rosiglitazon och de perorala diabetesmedlen glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP 2C9-substratet warfarin, CYP 3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan leda till njursvikt, vilket leder till ackumulation av metformin och risk för laktatacidos. Metforminbehandling bör avbrytas före eller vid tidpunkten för kontrastundersökning och inte återupptas förrän tidigast efter 48 timmar och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal.

Kombinationer som nödvändiggör försiktighet vid användning

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk verkan. Patienten bör informeras och blodglukosnivån övervakas oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med något av de andra läkemedlen och vid avbrytande av sådan behandling.

ACE-hämmare kan sänka blodglukosnivån. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med sådana medel och vid avbrytande av sådan behandling.

4.6 Graviditet och amning

Det finns inga tillgängliga prekliniska eller kliniska data över gravida eller ammande som exponerats för AVANDAMET.

Rosiglitazon har rapporterats passera placenta hos människa och har påvisats i fostervävnad. Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med rosiglitazon saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

AVANDAMET ska därför inte användas under graviditet. Om en patient önskar bli gravid, eller om graviditet inträffar, ska behandlingen med AVANDAMET avbrytas om inte de förväntade fördelarna för modern överväger riskerna för fostret.

Både rosiglitazon och metformin har påvisats i mjölken hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till att barnet exponeras för läkemedlet. AVANDAMET ska därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

AVANDAMET har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedan presenteras biverkningarna för var och en av substanserna i AVANDAMET. En biverkning för den fasta kombinationen nämns bara om den inte har setts för endera av substanserna i AVANDAMET eller om den har förekommit i en högre frekvens än vad som är angivet för en enskild substans.

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen.

Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart. Frekvensklassificeringen baserad på erfarenhet från kliniska prövningar överensstämmer inte nödvändigtvis med biverkningsfrekvensen i normal klinisk praxis. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$ inklusive enskilda rapporter).

AVANDAMET

Data från dubbelblinda studier bekräftar att säkerhetsprofilen vid samtidig behandling med rosiglitazon och metformin är jämförbar med de kombinerade biverkningsprofilerna för de båda läkemedlen. Även begränsade data för AVANDAMET överensstämmer med denna kombinerade biverkningsprofil.

Data från kliniska prövningar (tillägg av insulin till pågående AVANDAMET-behandling)

I en studie (n=322) där insulin gavs som tillägg till pågående behandling med AVANDAMET observerades inga nya biverkningar utöver de som redan har fastställts för AVANDAMET eller kombinationsbehandlingar som innefattar rosiglitazon.

En ökad risk för biverkningar relaterade till både vätskeretention och hypoglykemi föreligger emellertid då AVANDAMET används i kombination med insulin.

Rosiglitazon

Data från kliniska prövningar

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen.

Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart.

Tabell 1 anger biverkningar som rapporterats från en sammanställning av kliniska studier på över 5 000 rosiglitazonbehandlade patienter. Inom varje organsystem anges biverkningarna i tabellen i fallande frekvens för rosiglitazon som monoterapi. Inom varje frekvensklass anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningsfrekvenser rapporterade från kliniska prövningar med rosiglitazon

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med metformin	Rosiglitazon med metformin och en sulfonureid
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Granulocytopeni			Vanlig
Metabolism och nutrition			
Hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Hypertriglyceridemi	Vanlig		
Hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Viktökning	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Ökad aptit	Vanlig		
Hypoglykemi		Vanlig	Mycket vanlig
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel*		Vanlig	
Huvudvärk*			Vanlig
Hjärtat			
Hjärtsvikt ²		Vanlig	Vanlig
Kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Magtarmkanalen			
Förstoppning	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	
Myalgi*			Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Ödem	Vanlig	Vanlig	Mycket vanlig

*Frekvensen för bakgrundsincidensen av dessa händelser är ”vanliga”, baserat på data från placebogrupporna i kliniska prövningar.

¹Hyperkolesterolemi rapporterades hos upp till 5,3% av patienterna som behandlades med rosiglitazon (peroral mono-, dubbel- eller trippelterapi). De förhöjda totalkolesterolnivåerna var förenade med ökning av både LDLc och HDLc, men förhållandet mellan totalkolesterolvärdet och HDLc var oförändrat eller förbättrat i långtidsstudier. Generellt var dessa förändringar lätta till måttliga och krävde vanligtvis inte att behandlingen avbröts.

²En ökad incidens av hjärtsvikt observerades när rosiglitazon gavs som tillägg till behandlingsregimer innefattande en sulfonureid (antingen som dubbel- eller trippelterapi) och föreföll vara högre vid 8 mg rosiglitazon jämfört med 4 mg (sammanlagd daglig dos). Incidensen av hjärtsvikt var 1,4% vid peroral trippelterapi i den största dubbelblinda studien jämfört med 0,4% vid dubbelterapi med metformin och en sulfonureid. Incidensen av hjärtsvikt var 2,4% vid kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon som tillägg till pågående insulinbehandling) jämfört med 1,1% med enbart insulin.

En försämring eller möjlig försämring av hjärtsvikten rapporterades hos 6,4% av patienterna som behandlades med rosiglitazon jämfört med 3,5% av patienterna i placebogruppen i en placebokontrollerad ettårsstudie hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass I till II.

³Vid en retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier var den totala incidensen händelser som kan ha samband med kardiell ischemi högre för behandlingsregimer med rosiglitazon jämfört med placebo och aktiv kontroll i kombination (2,00% jämfört med 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% konfidensintervall (KI) 1,004-1,69)]. Denna risk ökade när rosiglitazon gavs som tillägg till pågående insulinbehandling och hos patienter som behandlades med nitrater för känd ischemisk hjärtsjukdom. I en uppdatering till denna retrospektiva analys som inkluderade ytterligare 10 studier som uppfyllde inklusionskriterierna, men som inte var tillgängliga vid tidpunkten för den ursprungliga analysen, framkom att den sammanlagda incidensen för typiska händelser associerade med kardiell ischemi inte skilde sig statistiskt mellan rosiglitazoninnehållande behandlingsregimer, 2,21%, och en kombination av aktiva och placebo behandlingar, 2,08 % [HR 1,098 (95% KI 0,809 – 1,354)]. I en prospektiv kardiovaskulär outcome-studie (medeluppföljningstid 5,5 år) var de primära effektmåttan död eller sjukhusvård på grund av kardiovaskulära händelser likvärdiga mellan rosiglitazon och annan aktiv behandling [HR 0,99 (95% KI 0,85 – 1,16)]. Två andra prospektiva, randomiserade, kontrollerade långtidsstudier (9,620 patienter, studietid >3 år i varje studie) som jämför rosiglitazon med några andra godkända perorala diabetesmedel eller placebo har inte kunnat bekräfta eller utesluta den potentiella risken för kardiell ischemi. Tillgängliga data vad gäller risk för kardiell ischemi är ej konklusiva.

⁴ Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon. I en monoterapi studie var incidensen hos kvinnor som fått rosaglitazon 9,3% (2,7 patienter per 100 patientår) mot 5,1% (1,5 patienter per 100 patientår) för metformin eller 3,5% (1,3 patienter per 100 patientår) för glibenklamid. I en annan långtidsstudie var det en ökad incidens av benfrakturer hos patienter i den kombinerade rosaglitazongruppen jämfört med kontrollgruppen som fick aktiv behandling [8,3% mot 5,3%, risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 - 1,97)]. Risken för frakturer verkade vara högre för kvinnor jämfört med kontrollgruppen [11,5% mot 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 - 2,41), än för män jämfört med kontrollgruppen [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 - 1,77)]. Ytterligare data krävs för att avgöra om det finns en förhöjd risk för frakturer hos män efter en längre uppföljningsperiod. Majoriteten av frakturerna inträffade i övre extremiteterna och de distala nedre extremiteterna (se avsnitt 4.4).

I dubbelblinda kliniska prövningar var incidensen av ALAT-stegringar, överstigande tre gånger den övre normalgränsen, densamma för rosiglitazon och placebo (0,2%) och lägre än den för aktiva kontroller (0,5% metformin/sulfonureid). Incidensen av alla biverkningar relaterade till lever och gallvägar var <1,5% i samtliga behandlingsgrupper och jämförbar med placebo.

Data insamlad efter godkännandet för försäljning

Förutom de biverkningar som identifierats från kliniska prövningar har de biverkningar som anges i tabell 2 rapporterats från användning av rosiglitazon efter marknadsföringsgodkännandet.

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning av rosiglitazon

Biverkning	Frekvens
Metabolism och nutrition	
Snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
Immunsystemet (se Hud och subkutan vävnad)	
Anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
Ögon	
Makulaödem	Sällsynt
Hjärtat	
Hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
Lever och gallvägar	
Leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad (se Immunsystemet)	
Angioödem	Mycket sällsynt
Hudreaktion (t ex urtikaria, klåda utslag)	Mycket sällsynt

⁵Sällsynta fall av förhöjda leverenzym⁵ och hepatocellulär dysfunktion har rapporterats. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats.

Metformin

Data från kliniska prövningar och data insamlad efter godkännandet för försäljning

Tabell 3 anger biverkningar utifrån organsystem och frekvens. Frekvensklassificeringen för metformin baseras på informationen från produktresuméerna inom EU.

Tabell 3. Biverkningsfrekvenser för metformin rapporterade från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning.

Biverkning	Frekvens
Magtarmkanalen	
Gastrointestinala symtom ⁶	Mycket vanlig
Metabolism och nutrition	
Laktatacidos	Mycket sällsynt
Vitamin B ₁₂ -brist ⁷	Mycket sällsynt
Centrala och perifera nervsystemet	
Metallsmak	Vanlig
Lever och gallvägar	
Leverfunktionsnedsättning	Mycket sällsynt
Hepatit	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad	
Urtikaria	Mycket sällsynt
Erytem	Mycket sällsynt
Pruritus	Mycket sällsynt

⁶Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fall.

⁷Långtidsbehandling med metformin har lett till minskad vitamin B₁₂-absorption, som i mycket sällsynta fall kan orsaka kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t ex megaloblastisk anemi).

4.9 Överdoser

Inga data beträffande överdosering av AVANDAMET finns tillgängliga.

Data beträffande överdosering av rosiglitazon hos människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i perorala engångsdoser på upp till 20 mg och tolererades då väl.

En stor överdos av metformin (eller samtidigt föreliggande risker för laktatacidos) kan leda till laktatacidos, vilket är ett medicinskt akutillstånd som måste behandlas på sjukhus.

I händelse av överdosering rekommenderas adekvat understödjande behandling beroende på patientens kliniska status. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys, dock är rosiglitazon starkt proteinbundet och elimineras inte vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av orala blodglukossänkande läkemedel, ATC-kod A10BD03

AVANDAMET består av en kombination av två antidiabetika med komplementära verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: rosiglitazonmaleat tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner och

metforminhydroklorid är en biguanid. Tiazolidindioner verkar främst genom att reducera insulinresistensen och biguanider genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

Rosiglitazon

Rosiglitazon är en selektiv agonist som binds till PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) nukleärreceptorn och tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner. Rosiglitazon sänker glukosnivåerna genom att minska insulinresistensen i fettvävnad, skelettmuskel och lever.

Rosiglitazons antihyperglykemiska effekt har visats i ett flertal djurmodeller för typ 2-diabetes. Dessutom bevarade rosiglitazon β -cellsfunktionen, vilket visats genom en ökning av pankreas öcellsmassa samt insulininnehåll, och förhindrade utvecklingen av hyperglykemi i djurmodeller för typ 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerade inte pankreas insulinsekretion och framkallade inte heller hypoglykemi hos råttor och möss. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat), med hög affinitet till den lösliga humana PPAR γ -receptorn, var relativt potent i ett glukostoleranstest på obesa möss. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte helt klarlagd.

Kliniska prövningar har visat att den glukossänkande effekten av rosiglitazon inträder gradvis med en i det närmaste maximal reduktion av fastevärdet för plasmaglukos (FPG) efter cirka 8 veckors behandling. Den förbättrade glykemiska kontrollen är förenad med reduktion av både fastevärden- och postprandiell glukosnivå.

Rosiglitazonbehandling var förenad med viktökning. I mekanismstudier har viktökningen visat sig bero främst på ökat subkutant fett med minskat visceralt och intrahepatiskt fett.

I överensstämmelse med verkningsmekanismen ger rosiglitazon i kombination med metformin minskad insulinresistens och förbättring av bukspottkörtelns β -cellfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda men komplementära verkningsmekanismer resulterade kombinationsbehandling med rosiglitazon och metformin i additiva effekter avseende glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes.

I studier på upp till tre år resulterade behandling med rosiglitazon givet en eller två gånger dagligen i kombination med metformin i en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt sågs hos överviktiga patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie har inte slutförts med rosiglitazon, varför de långsiktiga fördelar som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll med rosiglitazon inte har visats.

En kontrollerad jämförande klinisk studie (rosiglitazon upp till 8 mg/dag eller metformin upp till 2000 mg/dag) genomfördes hos 197 barn (10 till 17 år) med typ 2-diabetes under 24 veckor. Förbättring av HbA1c jämfört med utgångsvärdet uppvisade endast statistisk signifikans i metformingruppen. Rosiglitazon kunde inte påvisas ha jämförbar effekt med metformin. Efter rosiglitazonbehandling noterades inget som gav anledning att misstänka något nytt avseende säkerhet hos barn jämfört med hos vuxna med diabetes mellitus typ 2. Det finns inga långtidsdata avseende effekt och säkerhet hos barn.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) är en dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie med en behandlingstid på 4-6 år (medianvärde 4 år) där rosiglitazondoser på 4-8 mg/dag jämfördes med metformin (500-2000 mg/dag) och glibenklamid (2,5-15 mg/dag) hos 4351 läkemedelsnaiva försökspersoner nyligen diagnostiserade (≤ 3 år) med typ 2 diabetes. I studien (upp till 72 månaders behandling) minskade behandling med rosiglitazon signifikant risken för monoterapisvikt (FPG $>10,0$ mmol/L) med 63% jämfört med glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) och med 32% jämfört med metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85). Detta ger en kumulativ incidens avseende behandlingssvikt på 10,3% för rosiglitazon, 14,8% för metformin och 23,3% för glibenklamid. Totalt avbröt 43%, 47% och 42% av försökspersonerna studien i respektive rosiglitazon-, glibenklamid- och metformingrupp av annan anledning än monoterapisvikt. Effekten av dessa fynd på sjukdomsutveckling, mikrovaskulära- eller makrovaskulära förändringar har inte fastställts (se avsnitt 4.8). De i studien observerade biverkningarna var jämförbara med den kända biverkningsprofilen för

varje enskild behandling, inkluderande kontinuerlig viktuppgång med rosiglitazon. En förhöjd incidens benfrakturer sågs dessutom hos kvinnor med rosiglitazon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

RECORD-studien (Rosaglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4 447 patienter), öppen, prospektiv, kontrollerad studie (medeluppföljningstid 5,5 år) där patienter med typ-2 diabetes med bristande behandlingskontroll med metformin eller sulfonureid blev randomiserade till tillägg av rosiglitazon till metformin eller sulfonureid. Medelvärde för tiden dessa patienter hade haft diabetes var ca 7 år. Det primära effektmåttet bedömdes oberoende och var sjukhusvård på grund av kardiovaskulär händelse (vilket inkluderade sjukhusvård för hjärtsvikt) eller kardiovaskulär död. Genomsnittliga slutdoser efter randomiserad terapi visas i följande tabell.

Randomiserad terapi†	Genomsnittlig (SD) dos efter randomiserad terapi
Rosiglitazon (antigen SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonureid (tidigare metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (tidigare sulfonureid)	1 995,5 (682,6) mg

*Liknande relativ effektiv dos (d.v.s. ungefär halva maximala dosen) för en annan sulfonureid (glibenklamid och glicazid).

†Patienter som tog bestämd behandling som randomiserats i kombination med korrekt tidigare terapi och med värderbara data.

Ingen skillnad i antalet händelser för rosiglitazon enligt det oberoende bedömda primära effektmåttet (321/2 220) jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (323/2 227) (HR 0,99, CI 0,85–1,16) observerades, vilket uppfyller det fördefinierade ”non-inferiority” kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p=0,02$). HR och KI för de viktigaste sekundära effektmåten var: död oavsett orsak (HR 0,86, CI 0,68–1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulär död, akut hjärtinfarkt, stroke) (HR 0,93, KI 0,74–1,15), kardiovaskulär död (HR 0,84, KI 0,59–1,18), akut hjärtinfarkt (HR 1,14, KI 0,80–1,63) och stroke (HR 0,72, KI 0,49–1,06). En sub-studie vid 18 månader visade att rosiglitazon i kombination med metformin eller en sulfonureid inte gav sämre resultat än kombinationen av sulfonureid plus metformin vad gäller sänkning av HbA1c. I den slutliga analysen vid 5 år observerades en justerad medelsänkning med 0,14 % från baslinjen av HbA1c för patienter med tillägg av rosiglitazon till metformin jämfört med en ökning på 0,17 % för patienter med tillägg av sulfonureid till metformin under behandling med randomiserade kombinationsterapier ($p<0,0001$ för behandlingsskillnaden). En justerad medelsänkning med 0,24 % av HbA1c sågs för patienter som fick tillägg av rosiglitazon till sulfonureid jämfört med en sänkning av HbA1c på 0,10 % för patienter som fick tillägg av metformin till sulfonureid, ($p<0,0083$ för behandlingsskillnaden). Det fanns en signifikant ökning av hjärtsvikt (dödlig och icke dödlig) (HR 2,10, KI 1,35–3,27) och benfrakturer (Risk Ratio 1,57, KI 1,26–1,97) i rosiglitazoninnehållande behandlingarna jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (Se avsnitt 4.4 och 4.8). Totalt 564 patienter uteblev från kardiovaskulär uppföljning vilket motsvarades av 12,3% av rosiglitazonpatienterna och 13% av patienterna i kontrollpatienterna; motsvarande 7,2% av förlorade patientår för uppföljning av kardiovaskulära händelser och 2,0% av förlorade patientår för uppföljning av död oavsett orsak.

Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala nivån av plasmaglukos. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- Reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen.
- Genom måttlig ökning av insulinkänsligheten, förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen.
- Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten av specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av metformins verkan på blodglukosnivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier av medellängd till långtidsbehandling: metformin reducerar totalt kolesterol, LDLc och triglyceridnivåerna.

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva långtidseffekten av intensiv blodglukoskontroll vid typ 2-diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter att diet visat sig vara otillräckligt som enda behandling visade följande:

- En signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1 000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1 000 patientår), $p=0,0034$.
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1 000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1 000 patientår, $p=0,017$.
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1 000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1 000 patientår ($p=0,011$), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1 000 patientår ($p=0,021$).
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1 000 patientår, enbart diet 18 fall/1 000 patientår ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

AVANDAMET

Absorption

Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan absorptionskaraktistika för rosiglitazon och metformin från AVANDAMET-tabletten och data från rosiglitazonmaleat- respektive metforminhydrokloridtabletter.

Föda hade ingen effekt på AUC för rosiglitazon eller metformin när AVANDAMET gavs till friska försökspersoner. Efter födointag var $C_{\max}$ lägre (22% för rosiglitazon och 15% för metformin) och $t_{\max}$ fördröjt (med cirka 1,5 timmar för rosiglitazon och 0,5 timmar för metformin). Denna effekt av föda anses inte vara kliniskt signifikant.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorption

Efter en oral dos av 4 mg eller 8 mg rosiglitazon är den absoluta biotillgängligheten cirka 99%. Maximal plasmakoncentration föreligger cirka 1 timme efter intag. Plasmakoncentrationen är i stort sett proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet.

Födointag förändrar inte den totala expositionen av rosiglitazon (AUC). Däremot ses en mindre reduktion av $C_{\max}$ (cirka 20-28%) och ett fördröjt $t_{\max}$ (cirka 1 timme och 45 min.) jämfört med om dosen ges vid fasta. Dessa små skillnader är inte kliniskt signifikanta och det är därför inte nödvändigt att administrera rosiglitazon vid någon särskild tidpunkt i förhållande till måltid. Absorptionen av rosiglitazon påverkas inte av ökning i magsaftens pH.

Distribution

Distributionsvolymen för rosiglitazon är cirka 14 liter hos friska försökspersoner. Rosiglitazon binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 99,8%). Bindningsgraden påverkas inte av koncentration eller ålder. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Metabolism

Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför inget av den oförändrade modersubstansen utsöndras. Metabolismen sker huvudsakligen genom N-demetylering och hydroxylering följt av konjugering med sulfat och glukuronsyra. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) betydelse för den antidiabetiska effekten av rosiglitazon är inte helt klarlagd hos människa, och det kan inte uteslutas att metaboliten kan bidra till effekten. Detta innebär emellertid inga risker för den patientgrupp, inklusive subpopulationer, för vilken behandlingen är avsedd, eftersom nedsatt leverfunktion är en kontraindikation och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter och patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP 2C8 och endast till en liten del av CYP 2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A av rosiglitazon *in vitro* är sannolikheten låg för betydelsefulla metabola interaktioner med substanser som metaboliseras av de nämnda P450-enzymerna. Rosiglitazon uppvisade en måttlig hämning av CYP 2C8 (IC₅₀ 18 µM) och en låg hämning av CYP 2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se avsnitt 4.5). En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP 2C9 substrat *in vivo*.

Elimination

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3-4 timmar. Det finns inget som tyder på en oväntad ackumulering av rosiglitazon vid dosering en eller två gånger dagligen. Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen och cirka 2/3 av dosen elimineras denna väg medan eliminering via feces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller feces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är cirka 130 timmar vilket indikerar att elimineringen av metaboliter är mycket långsam. Efter upprepad dosering kan ackumulering av metaboliter i plasma förväntas, särskilt av huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) för vilken en åttafaldig ackumulering förväntas.

Särskilda patientgrupper

Kön: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade inga uppenbara skillnader i rosiglitazons farmakokinetik mellan kvinnor och män.

Äldre: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade att ålder inte påverkar rosiglitazons farmakokinetik i någon signifikant utsträckning.

Barn och ungdomar: En farmakokinetisk populationsanalys hos 96 patienter mellan 10 och 18 år, vilka vägde 35-178 kg, tyder på att medelvärde för CL/F hos barn och hos vuxna är jämförbart. Individuella CL/F hos barn var i samma intervall som individuella CL/F hos vuxna. CL/F föreföll vara oberoende av ålder men ökade med vikten hos barn i den studerade populationen.

Nedsatt leverfunktion: Hos cirrotiska patienter med måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion var obundet C_{max} och AUC 2 till 3 gånger högre än hos friska personer. Den interindividuella variationen var stor med en sjufaldig skillnad i obundet AUC mellan patienter.

Nedsatt njurfunktion: Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos kroniskt dialysbehandlade patienter med njursvikt.

Metformin

Absorption

Efter en peroral dos av metformin nås t_{max} inom 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg metformintablett är ungefär 50-60% hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30%.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär. Vid vanliga metformindoser och

doseringsintervall nås steady state avseende plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg inte maximala metforminplasmanivåer ($C_{\max}$) 4 mikrogram/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg, sågs 40% lägre maximala plasmakoncentrationer, en 25%-ig minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa minskningar är okänd.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin fördelar sig in i erytrocyterna. $C_{\max}$ i blod är lägre än $C_{\max}$ i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg mellan 63 - 276 l.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Elimination

Renalt clearance för metformin är >400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskas renalt clearance i förhållande till clearance för kreatinin och därmed förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med den kombinerade produkten AVANDAMET. Följande data har framkommit under studier utförda på rosiglitazon och metformin var för sig.

Rosiglitazon

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: en ökad plasmavolym med åtföljande minskning av antalet röda blodkroppar och en ökning av hjärtvikten. En ökning av levervikten, plasma ALT (endast hund) och fettvävnad observerades också. Liknande effekter har setts med andra tiazolidindioner.

I reproduktionstoxikologiska studier var administrering av rosiglitazon till råttor under andra halvan av dräktighetsperioden förenad med fosterdöd och försenad fosterutveckling. Dessutom hämmade rosiglitazon östradiol- och progesteronsyntesen i ovarierna och sänkte plasmanivåerna för dessa hormoner. Detta hade en inverkan på både estrus/menstruationscykeln och fertiliteten (se avsnitt 4.4).

Behandling med rosiglitazon vid 200 gånger den farmakologiskt aktiva dosen, i en djurmodell för familjär adenomatös polypos (FAP), ökade mångfalden av tumörer i kolon. Relevansen av detta fynd är inte känt. Rosiglitazon främjade dock differentiering och normalisering av mutagena förändringar i humana koloncancerceller *in vitro*. Dessutom var rosiglitazon inte genotoxiskt i en serie av *in vivo*-och *in vitro*-genotoxicitetsstudier. Det sågs heller inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

Metformin

Icke-kliniska data för metformin uppvisar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade dosering, genotoxicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Natriumstärkelseglykolat
Hypromellos (E 464)
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Laktosmonohydrat
Povidon (E 1201)
Magnesiumstearat.

Filmöverdrag:

Hypromellos (E 464)
Titandioxid (E 171)
Makrogol
Gul järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PVdC/aluminium). Förpackningar med 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) och 180 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 oktober 2003

Datum för förnyat godkännande: 20 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 4 mg rosiglitazon (som rosiglitazonmaleat) och 1000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin som fri bas).

Hjälpämne:

Varje tablett innehåller laktos (cirka 23 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa filmdragerade tabletter märkta ”gsk” på ena sidan och ”4/1000” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AVANDAMET är indicerat för behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2, speciellt överviktiga patienter:

- som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi.
- i kombination med en sulfonureid, d v s trippelterapi, hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsbehandling med metformin och en sulfonureid i maximalt tolererbara doser (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

För de olika doseringsrekommendationerna finns AVANDAMET tillgängligt i lämpliga styrkor.

Den vanliga startdosen av AVANDAMET är 4 mg rosiglitazon per dag plus 2000 mg metforminhydroklorid per dag.

Rosiglitazondosen kan ökas till 8 mg/dag efter 8 veckor om bättre glykemisk kontroll eftersträvas. Den maximala rekommenderade dygnsdosen av AVANDAMET är 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminhydroklorid.

Den totala dygnsdosen AVANDAMET bör delas upp på två doseringstillfällen.

Dostitrering med rosiglitazon (i tillägg till den optimala dosen av metformin) kan övervägas innan behandlingen ändras till AVANDAMET.

När så är kliniskt motiverat kan direkt övergång från metformin i monoterapi till AVANDAMET övervägas.

Intag av AVANDAMET tillsammans med eller strax efter födointag kan minska förekomsten av gastrointestinala symtom förknippade med metformin.

Peroral trippelterapi d v s rosiglitazon, metformin och en sulfonureid (se avsnitt 4.4):

- Hos patienter som behandlas med metformin och en sulfonureid kan behandling med AVANDAMET påbörjas med rosiglitazon 4 mg/dag och den dos metformin som ersätter den dos patienten redan tar. En doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag bör ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Hos patienter som behandlas med peroral trippelterapi kan AVANDAMET ersätta de doser av rosiglitazon och metformin som patienten redan tar.

När det bedöms lämpligt kan AVANDAMET ersätta behandling med rosiglitazon och metformin i pågående dubbel- eller trippelterapi för att förenkla behandlingen.

Äldre

Eftersom metformin utsöndras via njurarna och äldre patienter har en tendens till minskad njurfunktion, bör äldre patienter som tar AVANDAMET få sin njurfunktion regelbundet kontrollerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

AVANDAMET ska inte användas vid behandling av patienter med njursvikt eller nedsatt njurfunktion d v s, serumkreatininnivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor och/eller kreatininclearance <70 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Barn och ungdomar

AVANDAMET rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom data angående säkerhet och effekt saknas i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

AVANDAMET är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot rosiglitazon, metforminhydroklorid eller mot något av de ingående hjälpämnen
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (New York Heart Association (NYHA) stadium I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, non-STEMI och STEMI) (se avsnitt 4.4)
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
 - hjärt- eller respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholintoxikation, alkoholism (se avsnitt 4.4)
- diabetisk ketoacidosis eller diabetisk pre-koma
- njursvikt eller nedsatt njurfunktion, såsom serumkreatininnivåer >135 mikromol/l hos män och >110 mikromol/l hos kvinnor och/eller kreatininclearance <70 ml/min (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, till exempel:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock
 - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Laktatacidos

Laktatacidos är en mycket sällsynt, men allvarlig, metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av metforminackumulation. Rapporterade fall av laktatacidos hos patienter som behandlats med metformin har främst uppträtt hos diabetespatienter med signifikant njursvikt. Förekomst av

laktatacidos kan och bör reduceras genom att utvärdera även andra associerade riskfaktorer som till exempel dåligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens och alla tillstånd associerade med hypoxi.

Diagnos:

Laktatacidos karakteriseras som acidotisk dyspné, buksmärtor och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratorieresultat är sänkt blod-pH, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och ökad laktat/pyruvatkvot. Om metabolisk acidosis misstänks ska behandlingen avbrytas och patienten omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna ska serumkreatininnivåerna bestämmas regelbundet:

- minst en gång om året hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger om året hos patienter med serumkreatininnivåer vid den övre gränsen av det normala och hos äldre patienter.

Asymtomatisk nedsatt njurfunktion ses ofta hos äldre. Speciell försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid start av antihypertensiv behandling eller när behandling med diuretika eller ett NSAID-läkemedel påbörjas.

Vätskeretention och hjärtsvikt

Tiazolidindioner kan orsaka vätskeretention, vilket skulle kunna förvärra eller utlösa tecken eller symtom på hjärtsvikt. Rosiglitazon kan orsaka dosberoende vätskeretention. Vätskeretention som möjlig bidragande orsak till viktökning ska bedömas individuellt eftersom snabb och uttalad viktökning i mycket sällsynta fall har rapporterats som ett tecken på vätskeretention. Alla patienter ska monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och på hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin, men även de som behandlas med en sulfonureid, de som löper risk för hjärtsvikt eller har en minskad hjärtkapacitet. AVANDAMET-behandlingen ska avbrytas vid tecken på försämring av hjärtstatus.

Användning av AVANDAMET i kombination med en sulfonureid eller insulin kan vara associerat med en ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.8). Beslutet att påbörja behandling med AVANDAMET i kombination med en sulfonureid bör inkludera övervägande av andra behandlingsalternativ. Ökad monitorering av patienten rekommenderas, särskilt om AVANDAMET används i kombination med insulin, men även vid kombination med en sulfonureid.

Hjärtsvikt rapporterades mer frekvent hos patienter som tidigare haft hjärtsvikt. Ödem och hjärtsvikt rapporterades också mer frekvent hos äldre patienter och hos patienter med lätt till måttlig njursvikt. Försiktighet bör iaktas hos patienter över 75 år på grund av begränsad erfarenhet hos denna patientgrupp. Eftersom NSAID-läkemedel, insulin och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling med dessa läkemedel öka risken för ödem.

Kombination med insulin

En ökad incidens av hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar när rosiglitazon använts i kombination med insulin. Eftersom insulin och rosiglitazon båda kan ge vätskeretention kan samtidig tillförsel öka risken för ödem och ischemisk hjärtsjukdom. Insulin bör endast i undantagsfall läggas till pågående rosiglitazonbehandling och patienten bör då följas upp noggrant.

Myokardischemi

En retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier tyder på att behandling med rosiglitazon kan vara associerat med en ökad risk för myokardiella ischemiska händelser. Men i sin helhet är tillgängliga data beträffande risken för kardiell ischemi inte konklusiva (se avsnitt 4.8). Det finns begränsade kliniska studiedata på patienter med ischemisk hjärtsjukdom och/eller perifer arteriell sjukdom. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas därför inte rosiglitazon till dessa patienter, särskilt inte till dem med symtom på myokardischemi.

Akut koronart syndrom (ACS)

Patienter med akut koronart syndrom har inte studerats i kontrollerade kliniska studier med rosiglitazon. Med tanke på den eventuella risken att utveckla hjärtsvikt hos dessa patienter ska rosiglitazonbehandling inte påbörjas hos patienter med akut koronarsjukdom och behandling bör avbrytas under den akuta fasen (se avsnitt 4.3).

Monitorering av leverfunktionen

Under den uppföljning som skett sedan introduktion på marknaden av rosiglitazon har enstaka fall av hepatocellulär dysfunktion rapporterats (se avsnitt 4.8). Erfarenheten av rosiglitazon till patienter med förhöjda leverenzymerna (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) är begränsad. Därför ska leverenzymerna kontrolleras hos alla patienter innan behandling med AVANDAMET inleds och därefter regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med AVANDAMET ska inte påbörjas hos patienter med förhöjda leverenzymnivåer (ALAT >2,5X det övre normalvärdet) eller om några andra tecken på leversjukdom föreligger. Om ALAT-nivåerna ökar till >3 gånger det övre normalvärdet vid AVANDAMET-behandling ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3 gånger det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symptom som antyder nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärtor, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med AVANDAMET avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska läkemedelsbehandlingen avbrytas.

Ögon

Fall av nydebuterat eller förvärrat makulaödem med försämrad synskärpa har rapporterats efter godkännandet för försäljning av tiazolidindioner inklusive rosiglitazon. Många av dessa patienter rapporterade samtidig förekomst av perifer ödem. Det är oklart om det finns ett direkt samband mellan rosiglitazon och makulaödem, men om patienten rapporterar försämrad synskärpa ska förskrivaren vara uppmärksam på risken för makulaödem och lämplig remiss till ögonläkare övervägas.

Viktökning

I kliniska prövningar med rosiglitazon har dosrelaterad viktökning observerats. Viktökningen var större när rosiglitazon användes i kombination med insulin. Viktutvecklingen ska därför följas noggrant eftersom den kan bero på vätskeretention, vilket kan associeras med hjärtsvikt.

Anemi

En dosrelaterad minskning av hemoglobinnivåerna kan förekomma vid behandling med rosiglitazon. Vid behandling med AVANDAMET av patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart finns en ökad risk för anemi.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med AVANDAMET i kombination med en sulfonureid eller insulin, kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. Ökad monitorering av patienten och en dosreduktion av sulfonureiden eller insulinet kan vara nödvändig.

Operation

Eftersom AVANDAMET innehåller metforminhydroklorid bör behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän narkos och bör vanligtvis inte återupptas förrän 48 timmar efter.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. På grund av metformininnehållet bör därför AVANDAMET-behandling avbrytas före eller vid början av sådan undersökning och inte återupptas förrän 48 timmar efter, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Benfrakturer

Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon (se avsnitt 4.8). En majoritet av frakturerna har inträffat på de övre

extremiteterna och distala nedre extremiteterna. Hos kvinnor noterades denna ökade incidens efter första behandlingsåret och kvarstod under långtidsbehandling. Risken för frakturer ska beaktas vid omhändertagande av patienter, särskilt kvinnor, som behandlas med rosiglitazon.

Övrigt

Premenopausala kvinnor har behandlats med rosiglitazon i kliniska studier. Trots att hormonell obalans har konstaterats i prekliniska studier (se avsnitt 5.3) har inga betydelsefulla biverkningar förknippade med menstruella störningar observerats. Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p g a insulinresistens. Patienterna ska därför informeras om risken för graviditet (se avsnitt 4.6).

AVANDAMET ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP 2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin) p g a deras effekt på farmakokinetiken av rosiglitazon (se avsnitt 4.5). AVANDAMET ska även användas med försiktighet vid samtidig behandling med katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion (t ex cimetidin) p g a deras effekt på farmakokinetiken av metformin (se avsnitt 4.5). Glykemisk kontroll ska noggrant monitoreras. Ändrad dosering av AVANDAMET inom det rekommenderade dosintervallet eller ändring i diabetesbehandlingen bör övervägas.

Alla patienter bör fortsätta sin diet med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sin energisnåla diet. Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.

AVANDAMET tabletter innehåller laktos och ska därför inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte gjorts några formella interaktionsstudier med AVANDAMET. Samtidig administrering av de aktiva substanserna till patienter i kliniska studier och i utbredd klinisk användning har dock inte resulterat i några oväntade interaktioner. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen för de individuella aktiva substanserna (rosiglitazon och metformin).

Det finns en ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning (speciellt i samband med fasta, undernäring eller leverinsufficiens) på grund av den aktiva substansen metformin i AVANDAMET (se avsnitt 4.4). Undvik intag av alkohol och alkoholhaltiga läkemedel.

Katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion (t ex cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma tubulära transportvägar i njurarna. En studie på sju friska frivilliga visade att cimetidin 400 mg, givet två gånger dagligen, ökade den systemiska exponeringen (AUC) för metformin med 50% och C_{max} med 81%. När katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion ges samtidigt, bör därför noggrann monitorering av glykemisk kontroll, dosjustering inom det rekommenderade doseringsintervallet och ändring i diabetesbehandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP 2C8 och endast till en mindre del via CYP 2C9.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en hämmare av CYP 2C8) resulterade i en tvåfaldig ökning av plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Eftersom det föreligger en ökad risk för dosrelaterade oönskade reaktioner kan en minskning av rosiglitazondosen vara nödvändig. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av rosiglitazon och rifampicin (en inducerare av CYP 2C8) resulterade i 66% minskning i plasmakoncentrationen av rosiglitazon. Det kan inte uteslutas att andra inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) också kan påverka rosiglitazonexponeringen.

Rosiglitazondosen kan behöva ökas. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta interaktioner med CYP 2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidigt intag av rosiglitazon och de perorala diabetesmedlen glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP 2C9-substratet warfarin, CYP 3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan leda till njursvikt, vilket leder till ackumulation av metformin och risk för laktatacidos. Metforminbehandling bör avbrytas före eller vid tidpunkten för kontrastundersökning och inte återupptas förrän tidigast efter 48 timmar och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal.

Kombinationer som nödvändiggör försiktighet vid användning

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk verkan. Patienten bör informeras och blodglukosnivån övervakas oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med något av de andra läkemedlen och vid avbrytande av sådan behandling. ACE-hämmare kan sänka blodglukosnivån. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med sådana medel och vid avbrytande av sådan behandling.

4.6 Graviditet och amning

Det finns inga tillgängliga prekliniska eller kliniska data över gravida eller ammande som exponerats för AVANDAMET.

Rosiglitazon har rapporterats passera placenta hos människa och har påvisats i fostervävnad. Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med rosiglitazon saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

AVANDAMET ska därför inte användas under graviditet. Om en patient önskar bli gravid, eller om graviditet inträffar, ska behandlingen med AVANDAMET avbrytas om inte de förväntade fördelarna för modern överväger riskerna för fostret.

Både rosiglitazon och metformin har påvisats i mjölken hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till att barnet exponeras för läkemedlet. AVANDAMET ska därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

AVANDAMET har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedan presenteras biverkningarna för var och en av substanserna i AVANDAMET. En biverkning för den fasta kombinationen nämns bara om den inte har setts för endera av substanserna i AVANDAMET eller om den har förekommit i en högre frekvens än vad som är angivet för en enskild substans.

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen.

Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart. Frekvensklassificeringen baserad på erfarenhet från kliniska prövningar överensstämmer inte nödvändigtvis med biverkningsfrekvensen i normal

klinisk praxis. Frekvenserna definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$ inklusive enskilda rapporter).

AVANDAMET

Data från dubbelblinda studier bekräftar att säkerhetsprofilen vid samtidig behandling med rosiglitazon och metformin är jämförbar med de kombinerade biverkningsprofilerna för de båda läkemedlen. Även begränsade data för AVANDAMET överensstämmer med denna kombinerade biverkningsprofil.

Data från kliniska prövningar (tillägg av insulin till pågående AVANDAMET-behandling)

I en studie (n=322) där insulin gavs som tillägg till pågående behandling med AVANDAMET observerades inga nya biverkningar utöver de som redan har fastställts för AVANDAMET eller kombinationsbehandlingar som innefattar rosiglitazon.

En ökad risk för biverkningar relaterade till både vätskeretention och hypoglykemi föreligger emellertid då AVANDAMET används i kombination med insulin.

Rosiglitazon

Data från kliniska prövningar

Nedan presenteras biverkningar för varje behandling, indelade efter organsystem och absolut frekvens. För dosberoende biverkningar anges frekvensen för den högre rosiglitazondosen. Frekvensklassificeringen tar inte hänsyn till andra faktorer såsom varierande studielängd, tidigare sjukdomar eller patientkaraktistika vid studiestart.

Tabell 1 anger biverkningar som rapporterats från en sammanställning av kliniska studier på över 5 000 rosiglitazonbehandlade patienter. Inom varje organsystem anges biverkningarna i tabellen i fallande frekvens för rosiglitazon som monoterapi. Inom varje frekvensklass anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningsfrekvenser rapporterade från kliniska prövningar med rosiglitazon

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim		
	Rosiglitazon monoterapi	Rosiglitazon med metformin	Rosiglitazon med metformin och en sulfonureid
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Granulocytopeni			Vanlig
Metabolism och nutrition			
Hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Hypertriglyceridemi	Vanlig		
Hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Viktökning	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Ökad aptit	Vanlig		
Hypoglykemi		Vanlig	Mycket vanlig
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel*		Vanlig	
Huvudvärk*			Vanlig
Hjärtat			
Hjärtsvikt ²		Vanlig	Vanlig
Kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Magtarmkanalen			
Förstoppning	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	
Myalgi*			Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Ödem	Vanlig	Vanlig	Mycket vanlig

*Frekvensen för bakgrundsincidensen av dessa händelser är ”vanliga”, baserat på data från placebogrupporna i kliniska prövningar.

¹Hyperkolesterolemi rapporterades hos upp till 5,3% av patienterna som behandlades med rosiglitazon (peroral mono-, dubbel- eller trippelterapi). De förhöjda totalkolesterolnivåerna var förenade med ökning av både LDLc och HDLc, men förhållandet mellan totalkolesterolvärdet och HDLc var oförändrat eller förbättrat i långtidsstudier. Generellt var dessa förändringar lätta till måttliga och krävde vanligtvis inte att behandlingen avbröts.

²En ökad incidens av hjärtsvikt observerades när rosiglitazon gavs som tillägg till behandlingsregimer innefattande en sulfonureid (antingen som dubbel- eller trippelterapi) och föreföll vara högre vid 8 mg rosiglitazon jämfört med 4 mg (sammanlagd daglig dos). Incidensen av hjärtsvikt var 1,4% vid peroral trippelterapi i den största dubbelblinda studien jämfört med 0,4% vid dubbelterapi med metformin och en sulfonureid. Incidensen av hjärtsvikt var 2,4% vid kombinationsbehandling med insulin (rosiglitazon som tillägg till pågående insulinbehandling) jämfört med 1,1% med enbart insulin.

En försämring eller möjlig försämring av hjärtsvikten rapporterades hos 6,4% av patienterna som behandlades med rosiglitazon jämfört med 3,5% av patienterna i placebogruppen i en placebokontrollerad ettårsstudie hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass I till II.

³Vid en retrospektiv analys av data från 42 sammanslagna kliniska korttidsstudier var den totala incidensen händelser som kan ha samband med kardiell ischemi högre för behandlingsregimer med rosiglitazon jämfört med placebo och aktiv kontroll i kombination (2,00% jämfört med 1,53% [hazard ratio (HR) 1,30 (95% konfidensintervall (KI) 1,004-1,69)]. Denna risk ökade när rosiglitazon gavs som tillägg till pågående insulinbehandling och hos patienter som behandlades med nitrater för känd ischemisk hjärtsjukdom. I en uppdatering till denna retrospektiva analys som inkluderade ytterligare 10 studier som uppfyllde inklusionskriterierna, men som inte var tillgängliga vid tidpunkten för den ursprungliga analysen, framkom att den sammanlagda incidensen för typiska händelser associerade med kardiell ischemi inte skilde sig statistiskt mellan rosiglitazoninnehållande behandlingsregimer, 2,21%, och en kombination av aktiva och placebo behandlingar, 2,08 % [HR 1,098 (95% KI 0,809 – 1,354)]. I en prospektiv kardiovaskulär outcome-studie (medeluppföljningstid 5,5 år) var de primära effektmåttan död eller sjukhusvård på grund av kardiovaskulära händelser likvärdiga mellan rosiglitazon och annan aktiv behandling [HR 0,99 (95% KI 0,85 – 1,16)]. Två andra prospektiva, randomiserade, kontrollerade långtidsstudier (9,620 patienter, studietid >3 år i varje studie) som jämför rosiglitazon med några andra godkända perorala diabetesmedel eller placebo har inte kunnat bekräfta eller utesluta den potentiella risken för kardiell ischemi. Tillgängliga data vad gäller risk för kardiell ischemi är ej konklusiva.

⁴ Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon. I en monoterapi-studie var incidensen hos kvinnor som fått rosaglitazon 9,3% (2,7 patienter per 100 patientår) mot 5,1% (1,5 patienter per 100 patientår) för metformin eller 3,5% (1,3 patienter per 100 patientår) för glibenklamid. I en annan långtidsstudie var det en ökad incidens av benfrakturer hos patienter i den kombinerade rosaglitazongruppen jämfört med kontrollgruppen som fick aktiv behandling [8,3% mot 5,3%, risk ratio 1,57 (95% KI 1,26 - 1,97)]. Risken för frakturer verkade vara högre för kvinnor jämfört med kontrollgruppen [11,5% mot 6,3%, Risk ratio 1,82 (95% KI 1,37 - 2,41), än för män jämfört med kontrollgruppen [5,3% vs 4,3%, Risk ratio 1,23 (95% KI 0,85 - 1,77)]. Ytterligare data krävs för att avgöra om det finns en förhöjd risk för frakturer hos män efter en längre uppföljningsperiod. Majoriteten av frakturerna inträffade i extremiteterna och de distala nedre extremiteterna (se avsnitt 4.4).

I dubbelblinda kliniska prövningar var incidensen av ALAT-stegringar, överstigande tre gånger den övre normalgränsen, densamma för rosiglitazon och placebo (0,2%) och lägre än den för aktiva kontroller (0,5% metformin/sulfonureid). Incidensen av alla biverkningar relaterade till lever och gallvägar var <1,5% i samtliga behandlingsgrupper och jämförbar med placebo.

Data insamlad efter godkännandet för försäljning

Förutom de biverkningar som identifierats från kliniska prövningar har de biverkningar som anges i tabell 2 rapporterats från användning av rosiglitazon efter marknadsföringsgodkännandet.

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning av rosiglitazon

Biverkning	Frekvens
Metabolism och nutrition	
Snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
Immunsystemet (se Hud och subkutan vävnad)	
Anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
Ögon	
Makulaödem	Sällsynt
Hjärtat	
Hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
Lever och gallvägar	
Leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad (se Immunsystemet)	
Angioödem	Mycket sällsynt
Hudreaktion (t ex urtikaria, klåda, utslag)	Mycket sällsynt

⁵Sällsynta fall av förhöjda leverenzym⁵ och hepatocellulär dysfunktion har rapporterats. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats.

Metformin

Data från kliniska prövningar och data insamlad efter godkännandet för försäljning

Tabell 3 anger biverkningar utifrån organsystem och frekvens. Frekvensklassificeringen för metformin baseras på informationen från produktresuméerna inom EU.

Tabell 3. Biverkningsfrekvenser för metformin rapporterade från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning.

Biverkning	Frekvens
Magtarmkanalen	
Gastrointestinala symtom ⁶	Mycket vanlig
Metabolism och nutrition	
Laktatacidos	Mycket sällsynt
Vitamin B ₁₂ -brist ⁷	Mycket sällsynt
Centrala och perifera nervsystemet	
Metallsmak	Vanlig
Lever och gallvägar	
Leverfunktionsnedsättning	Mycket sällsynt
Hepatit	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad	
Urtikaria	Mycket sällsynt
Erytem	Mycket sällsynt
Pruritus	Mycket sällsynt

⁶Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fall.

⁷Långtidsbehandling med metformin har lett till minskad vitamin B₁₂-absorption, som i mycket sällsynta fall kan orsaka kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t ex megaloblastisk anemi).

4.9 Överdoser

Inga data beträffande överdosering av AVANDAMET finns tillgängliga.

Data beträffande överdosering av rosiglitazon hos människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i perorala engångsdoser på upp till 20 mg och tolererades då väl.

En stor överdos av metformin (eller samtidigt föreliggande risker för laktatacidos) kan leda till laktatacidos, vilket är ett medicinskt akutillstånd som måste behandlas på sjukhus.

I händelse av överdosering rekommenderas adekvat understödjande behandling beroende på patientens kliniska status. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys, dock är rosiglitazon starkt proteinbundet och elimineras inte vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av orala blodglukossänkande läkemedel, ATC-kod A10BD03

AVANDAMET består av en kombination av två antidiabetika med komplementära verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: rosiglitazonmaleat tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner och

metforminhydroklorid är en biguanid. Tiazolidindioner verkar främst genom att reducera insulinresistensen och biguanider genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

Rosiglitazon

Rosiglitazon är en selektiv agonist som binds till PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) nukleärreceptorn och tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner. Rosiglitazon sänker glukosnivåerna genom att minska insulinresistensen i fettvävnad, skelettmuskel och lever.

Rosiglitazons antihyperglykemiska effekt har visats i ett flertal djurmodeller för typ 2-diabetes. Dessutom bevarade rosiglitazon β -cellsfunktionen, vilket visats genom en ökning av pankreas öcellsmassa samt insulininnehåll, och förhindrade utvecklingen av hyperglykemi i djurmodeller för typ 2-diabetes. Rosiglitazon stimulerade inte pankreas insulinsekretion och framkallade inte heller hypoglykemi hos råttor och möss. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat), med hög affinitet till den lösliga humana PPAR γ -receptorn, var relativt potent i ett glukostoleranstest på obesa möss. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte helt klarlagd.

Kliniska prövningar har visat att den glukossänkande effekten av rosiglitazon inträder gradvis med en i det närmaste maximal reduktion av fastevärdet för plasmaglukos (FPG) efter cirka 8 veckors behandling. Den förbättrade glykemiska kontrollen är förenad med reduktion av både fastevärden- och postprandiell glukosnivå.

Rosiglitazonbehandling var förenad med viktökning. I mekanismstudier har viktökningen visat sig bero främst på ökat subkutant fett med minskat visceralt och intrahepatiskt fett.

I överensstämmelse med verkningsmekanismen ger rosiglitazon i kombination med metformin minskad insulinresistens och förbättring av bukspottkörtelns β -cellfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda men komplementära verkningsmekanismer resulterade kombinationsbehandling med rosiglitazon och metformin i additiva effekter avseende glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes.

I studier på upp till tre år resulterade behandling med rosiglitazon givet en eller två gånger dagligen i kombination med metformin i en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt sågs hos överviktiga patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie har inte slutförts med rosiglitazon, varför de långsiktiga fördelar som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll med rosiglitazon inte har visats.

En kontrollerad jämförande klinisk studie (rosiglitazon upp till 8 mg/dag eller metformin upp till 2000 mg/dag) genomfördes hos 197 barn (10 till 17 år) med typ 2-diabetes under 24 veckor. Förbättring av HbA1c jämfört med utgångsvärdet uppvisade endast statistisk signifikans i metformingruppen. Rosiglitazon kunde inte påvisas ha jämförbar effekt med metformin. Efter rosiglitazonbehandling noterades inget som gav anledning att misstänka något nytt avseende säkerhet hos barn jämfört med hos vuxna med diabetes mellitus typ 2. Det finns inga långtidsdata avseende effekt och säkerhet hos barn.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) är en dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie med en behandlingstid på 4-6 år (medianvärde 4 år) där rosiglitazondoser på 4-8 mg/dag jämfördes med metformin (500-2000 mg/dag) och glibenklamid (2,5-15 mg/dag) hos 4351 läkemedelsnaiva försökspersoner nyligen diagnostiserade (≤ 3 år) med typ 2 diabetes. I studien (upp till 72 månaders behandling) minskade behandling med rosiglitazon signifikant risken för monoterapisvikt (FPG $>10,0$ mmol/L) med 63% jämfört med glibenklamid (HR 0,37, KI 0,30-0,45) och med 32% jämfört med metformin (HR 0,68, KI 0,55-0,85). Detta ger en kumulativ incidens avseende behandlingssvikt på 10,3% för rosiglitazon, 14,8% för metformin och 23,3% för glibenklamid. Totalt avbröt 43%, 47% och 42% av försökspersonerna studien i respektive rosiglitazon-, glibenklamid- och metformingrupp av annan anledning än monoterapisvikt. Effekten av dessa fynd på sjukdomsutveckling, mikrovaskulära- eller makrovaskulära förändringar har inte fastställts (se avsnitt 4.8). De i studien observerade biverkningarna var jämförbara med den kända biverkningsprofilen för

varje enskild behandling, inkluderande kontinuerlig viktuppgång med rosiglitazon. En förhöjd incidens benfrakturer sågs dessutom hos kvinnor med rosiglitazon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

RECORD-studien (Rosaglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) var en stor (4 447 patienter), öppen, prospektiv, kontrollerad studie (medeluppföljningstid 5,5 år) där patienter med typ-2 diabetes med bristande behandlingskontroll med metformin eller sulfonureid blev randomiserade till tillägg av rosiglitazon till metformin eller sulfonureid. Medelvärde för tiden dessa patienter hade haft diabetes var ca 7 år. Det primära effektmåttet bedömdes oberoende och var sjukhusvård på grund av kardiovaskulär händelse (vilket inkluderade sjukhusvård för hjärtsvikt) eller kardiovaskulär död. Genomsnittliga slutdoser efter randomiserad terapi visas i följande tabell.

Randomiserad terapi†	Genomsnittlig (SD) dos efter randomiserad terapi
Rosiglitazon (antigen SU eller metformin)	6,7 (1,9) mg
Sulfonureid (tidigare metformin)	
Glimepirid*	3,6 (1,8) mg
Metformin (tidigare sulfonureid)	1 995,5 (682,6) mg

*Liknande relativ effektiv dos (d.v.s. ungefär halva maximala dosen) för en annan sulfonureid (glibenklamid och glicazid).

†Patienter som tog bestämd behandling som randomiserats i kombination med korrekt tidigare terapi och med värderbara data.

Ingen skillnad i antalet händelser för rosiglitazon enligt det oberoende bedömda primära effektmåttet (321/2 220) jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (323/2 227) (HR 0,99, CI 0,85–1,16) observerades, vilket uppfyller det fördefinierade ”non-inferiority” kriteriet på 1,20 (non-inferiority $p=0,02$). HR och KI för de viktigaste sekundära effektmåten var: död oavsett orsak (HR 0,86, CI 0,68–1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – kardiovaskulär död, akut hjärtinfarkt, stroke) (HR 0,93, KI 0,74–1,15), kardiovaskulär död (HR 0,84, KI 0,59–1,18), akut hjärtinfarkt (HR 1,14, KI 0,80–1,63) och stroke (HR 0,72, KI 0,49–1,06). En sub-studie vid 18 månader visade att rosiglitazon i kombination med metformin eller en sulfonureid inte gav sämre resultat än kombinationen av sulfonureid plus metformin vad gäller sänkning av HbA1c. I den slutliga analysen vid 5 år observerades en justerad medelsänkning med 0,14 % från baslinjen av HbA1c för patienter med tillägg av rosiglitazon till metformin jämfört med en ökning på 0,17 % för patienter med tillägg av sulfonureid till metformin under behandling med randomiserade kombinationsterapier ($p<0,0001$ för behandlingsskillnaden). En justerad medelsänkning med 0,24 % av HbA1c sågs för patienter som fick tillägg av rosiglitazon till sulfonureid jämfört med en sänkning av HbA1c på 0,10 % för patienter som fick tillägg av metformin till sulfonureid, ($p<0,0083$ för behandlingsskillnaden). Det fanns en signifikant ökning av hjärtsvikt (dödlig och icke dödlig) (HR 2,10, KI 1,35–3,27) och benfrakturer (Risk Ratio 1,57, KI 1,26–1,97) i rosiglitazoninnehållande behandlingarna jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (Se avsnitt 4.4 och 4.8). Totalt 564 patienter uteblev från kardiovaskulär uppföljning vilket motsvarades av 12,3% av rosiglitazonpatienterna och 13% av patienterna i kontrollpatienterna; motsvarande 7,2% av förlorade patientår för uppföljning av kardiovaskulära händelser och 2,0% av förlorade patientår för uppföljning av död oavsett orsak.

Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala nivån av plasmaglukos. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- Reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen.
- Genom måttlig ökning av insulinkänsligheten, förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen.
- Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten av specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av metformins verkan på blodglukosnivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier av medellängd till långtidsbehandling: metformin reducerar totalt kolesterol, LDLc och triglyceridnivåerna.

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva långtidseffekten av intensiv blodglukoskontroll vid typ 2-diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter att diet visat sig vara otillräckligt som enda behandling visade följande:

- En signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1 000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1 000 patientår), $p=0,0034$.
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1 000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1 000 patientår, $p=0,017$.
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1 000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1 000 patientår ($p=0,011$), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1 000 patientår ($p=0,021$).
- En signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1 000 patientår, enbart diet 18 fall/1 000 patientår ($p=0,01$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

AVANDAMET

Absorption

Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan absorptionskaraktistika för rosiglitazon och metformin från AVANDAMET-tabletten och data från rosiglitazonmaleat- respektive metforminhydrokloridtabletter.

Föda hade ingen effekt på AUC för rosiglitazon eller metformin när AVANDAMET gavs till friska försökspersoner. Efter födo_intag var C_{max} lägre (22% för rosiglitazon och 15% för metformin) och t_{max} fördröjt (med cirka 1,5 timmar för rosiglitazon och 0,5 timmar för metformin). Denna effekt av föda anses inte vara kliniskt signifikant.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i AVANDAMET.

Rosiglitazon

Absorption

Efter en oral dos av 4 mg eller 8 mg rosiglitazon är den absoluta biotillgängligheten cirka 99%. Maximal plasmakoncentration föreligger cirka 1 timme efter intag. Plasmakoncentrationen är i stort sett proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet.

Födo_intag förändrar inte den totala expositionen av rosiglitazon (AUC). Däremot ses en mindre reduktion av C_{max} (cirka 20-28%) och ett fördröjt t_{max} (cirka 1 timme och 45 min.) jämfört med om dosen ges vid fasta. Dessa små skillnader är inte kliniskt signifikanta och det är därför inte nödvändigt att administrera rosiglitazon vid någon särskild tidpunkt i förhållande till måltid. Absorptionen av rosiglitazon påverkas inte av ökning i magsaftens pH.

Distribution

Distributionsvolymen för rosiglitazon är cirka 14 liter hos friska försökspersoner. Rosiglitazon binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 99,8%). Bindningsgraden påverkas inte av koncentration eller ålder. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Metabolism

Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför inget av den oförändrade modersubstansen utsöndras. Metabolismen sker huvudsakligen genom N-demetylering och hydroxylering följt av konjugering med sulfat och glukuronsyra. Huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) betydelse för den antidiabetiska effekten av rosiglitazon är inte helt klarlagd hos människa, och det kan inte uteslutas att metaboliten kan bidra till effekten. Detta innebär emellertid inga risker för den patientgrupp, inklusive subpopulationer, för vilken behandlingen är avsedd, eftersom nedsatt leverfunktion är en kontraindikation och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter och patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP 2C8 och endast till en liten del av CYP 2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A eller 4A av rosiglitazon *in vitro* är sannolikheten låg för betydelsefulla metabola interaktioner med substanser som metaboliseras av de nämnda P450-enzymerna. Rosiglitazon uppvisade en måttlig hämning av CYP 2C8 (IC₅₀ 18 µM) och en låg hämning av CYP 2C9 (IC₅₀ 50 µM) *in vitro* (se avsnitt 4.5). En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP 2C9 substrat *in vivo*.

Elimination

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3-4 timmar. Det finns inget som tyder på en oväntad ackumulering av rosiglitazon vid dosering en eller två gånger dagligen. Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen och cirka 2/3 av dosen elimineras denna väg medan eliminering via feces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller feces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är cirka 130 timmar vilket indikerar att elimineringen av metaboliter är mycket långsam. Efter upprepad dosering kan ackumulering av metaboliter i plasma förväntas, särskilt av huvudmetaboliten (parahydroxysulfat) för vilken en åttafaldig ackumulering förväntas.

Särskilda patientgrupper:

Kön: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade inga uppenbara skillnader i rosiglitazons farmakokinetik mellan kvinnor och män.

Äldre: En farmakokinetisk analys av integrerade populationsdata visade att ålder inte påverkar rosiglitazons farmakokinetik i någon signifikant utsträckning.

Barn och ungdomar: En farmakokinetisk populationsanalys hos 96 patienter mellan 10 och 18 år, vilka vägde 35-178 kg, tyder på att medelvärde för CL/F hos barn och hos vuxna är jämförbart. Individuella CL/F hos barn var i samma intervall som individuella CL/F hos vuxna. CL/F föreföll vara oberoende av ålder men ökade med vikten hos barn i den studerade populationen.

Nedsatt leverfunktion: Hos cirrotiska patienter med måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion var obundet C_{max} och AUC 2 till 3 gånger högre än hos friska personer. Den interindividuella variationen var stor med en sjufaldig skillnad i obundet AUC mellan patienter.

Nedsatt njurfunktion: Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i rosiglitazons farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos kroniskt dialysbehandlade patienter med njursvikt.

Metformin

Absorption

Efter en peroral dos av metformin nås t_{max} inom 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg metformintablett är ungefär 50-60% hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30%.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär. Vid vanliga metformindoser och

doseringsintervall nås steady state avseende plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg inte maximala metforminplasmanivåer ($C_{\max}$) 4 mikrogram/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg, sågs 40% lägre maximala plasmakoncentrationer, en 25%-ig minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa minskningar är okänd.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin fördelar sig in i erytrocyterna. $C_{\max}$ i blod är lägre än $C_{\max}$ i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg mellan 63 – 276 l.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Elimination

Renalt clearance för metformin är >400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskas renalt clearance i förhållande till clearance för kreatinin och därmed förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med den kombinerade produkten AVANDAMET. Följande data har framkommit under studier utförda på rosiglitazon och metformin var för sig.

Rosiglitazon

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: en ökad plasmavolym med åtföljande minskning av antalet röda blodkroppar och en ökning av hjärtvikten. En ökning av levervikten, plasma ALT (endast hund) och fettvävnad observerades också. Liknande effekter har setts med andra tiazolidindioner.

I reproduktionstoxikologiska studier var administrering av rosiglitazon till råttor under andra halvan av dräktighetsperioden förenad med fosterdöd och försenad fosterutveckling. Dessutom hämmade rosiglitazon östradiol- och progesteronsyntesen i ovarierna och sänkte plasmanivåerna för dessa hormoner. Detta hade en inverkan på både estrus/menstruationscykeln och fertiliteten (se avsnitt 4.4).

Behandling med rosiglitazon vid 200 gånger den farmakologiskt aktiva dosen, i en djurmodell för familjär adenomatös polypos (FAP), ökade mångfalden av tumörer i kolon. Relevansen av detta fynd är inte känt. Rosiglitazon främjade dock differentiering och normalisering av mutagena förändringar i humana koloncancerceller *in vitro*. Dessutom var rosiglitazon inte genotoxiskt i en serie av *in vivo*-och *in vitro*-genotoxicitetsstudier. Det sågs heller inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

Metformin

Icke-kliniska data för metformin uppvisar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade dosering, genotoxicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Natriumstärkelseglykolat
Hypromellos (E 464)
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Laktosmonohydrat
Povidon (E 1201)
Magnesiumstearat.

Filmöverdrag:

Hypromellos (E 464)
Titandioxid (E 171)
Makrogol
Röd järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PVdC/aluminium). Förpackningar med 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) och 180 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 oktober 2003

Datum för förnyat godkännande: 20 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att systemet för farmakovigilans, såsom beskrivet i version 7.2 i modul 1.8.1. i ansökan om godkännande för försäljning, är på plats och i funktion före och medan produkten finns tillgänglig på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som är beskrivna i farmakovigilansplanen enligt överenskommelse i version 4 av riskhanteringsplanen (RMP), i modul 1.8.2. i ansökan om godkännande för försäljning och i alla efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen överenskomna med CHMP.

Enligt CHMPs riktlinjer för riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk ska en uppdaterad riskhanteringsplan sändas in vid samma tidpunkt som nästa periodiska säkerhetssammanställning (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan sändas in

- När ny information finns tillgänglig som kan påverka aktuell säkerhetsspecifikation, farmakovigilansplan eller aktuella riskminimeringsaktiviteter
- Inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (farmakovigilans eller riskminimering) uppnåtts
- På begäran av EMEA.

PSURs

Efter förnyelsen av godkännandet för försäljning kommer innehavaren av försäljningstillståndet att skicka in årliga PSURs såvida CHMP inte beslutar annorlunda.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (MED BLUE BOX)
(EXKLUSIVE MULTIFÖRPACKNINGAR)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 1 mg rosiglitazon (som maleat) och 500 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter
56 tabletter
112 tabletter
360 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

avandamet 1 mg/500 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERETIKETT (MED BLUE BOX)****ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (3x112 TABLETTER)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 1 mg rosiglitazon (som maleat) och 500 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning bestående av 3 förpackningar, som var och en innehåller 112 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/258/015

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

avandamet 1 mg/500 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANLIGGANDE KARTONG (UTAN BLUE BOX)
ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (112 TABLETTER)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 1 mg rosiglitazon (som maleat) och 500 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

112 tabletter
Del av en multiförpackning bestående av 3 förpackningar, som var och en innehåller 112 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/258/015

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

avandamet 1 mg/500 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVANDAMET 1 mg/500 mg tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (MED BLUE BOX)
(EXKLUSIVE MULTIFÖRPACKNINGAR)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 2 mg rosiglitazon (som maleat) och 500 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter
56 tabletter
112 tabletter
360 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

avandamet 2 mg/500 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERETIKETT (MED BLUE BOX)****ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (3x112 TABLETTER)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 2 mg rosiglitazon (som maleat) och 500 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning bestående av 3 förpackningar, som var och en innehåller 112 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/258/016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

avandamet 2 mg/500 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANLIGGANDE KARTONG (UTAN BLUE BOX)
ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (112 TABLETTER)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

AVANDAMET 2 mg/500 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 2 mg rosiglitazon (som maleat) och 500 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

112 tabletter
Del av en multiförpackning bestående av 3 förpackningar, som var och en innehåller 112 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/258/016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

avandamet 2 mg/500 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVANDAMET 2 mg/500 mg tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (MED BLUE BOX)
(EXKLUSIVE MULTIFÖRPACKNINGAR)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 2 mg rosiglitazon (som maleat) och 1000 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
180 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

avandamet 2 mg/1000 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERETIKETT (MED BLUE BOX)****ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (2x56 TABLETTER, MED OMSLAG AV GENOMSKINLIG PLAST)****ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (3x56 TABLETTER, FÖRPACKADE I KARTONG)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 2 mg rosiglitazon (som maleat) och 1000 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning bestående av 2 förpackningar, som var och en innehåller 56 filmdragerade tabletter.
Multiförpackning bestående av 3 förpackningar, som var och en innehåller 56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/258/013, 56 tabletter, del av en multiförpackning innehållande 112 tabletter.
EU/1/03/258/017, 56 tabletter, del av en multiförpackning innehållande 168 tabletter.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

avandamet 2 mg/1000 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANLIGGANDE KARTONG (UTAN BLUE BOX)
ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (56 TABLETTER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 2 mg rosiglitazon (som maleat) och 1000 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 tabletter

Del av en multiförpackning bestående av 2 förpackningar, som var och en innehåller 56 filmdragerade tabletter.

56 tabletter

Del av en multiförpackning bestående av 3 förpackningar, som var och en innehåller 56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Följ alltid läkarens ordination

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/258/013, 56 tabletter, del av en multiförpackning innehållande 112 tabletter.
EU/1/03/258/017, 56 tabletter, del av en multiförpackning innehållande 168 tabletter.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

avandamet 2 mg/1000 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (MED BLUE BOX)
(EXKLUSIVE MULTIFÖRPACKNINGAR)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 4 mg rosiglitazon (som maleat) och 1000 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
180 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

avandamet 4 mg/1000 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERETIKETT (MED BLUE BOX)****ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (2x56 TABLETTER, MED OMSLAG AV GENOMSKINLIG PLAST)****ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (3x56 TABLETTER, FÖRPACKADE I KARTONG)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 4 mg rosiglitazon (som maleat) och 1000 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning bestående av 2 förpackningar, som var och en innehåller 56 filmdragerade tabletter.
Multiförpackning bestående av 3 förpackningar, som var och en innehåller 56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/258/014, 56 tabletter, del av en multiförpackning innehållande 112 tabletter.
EU/1/03/258/018, 56 tabletter, del av en multiförpackning innehållande 168 tabletter.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

avandamet 4 mg/1000 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANLIGGANDE KARTONG (UTAN BLUE BOX)
ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (56 TABLETTER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 4 mg rosiglitazon (som maleat) och 1000 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 tabletter

Del av en multiförpackning bestående av 2 förpackningar, som var och en innehåller 56 filmdragerade tabletter.

56 tabletter

Del av en multiförpackning bestående av 3 förpackningar, som var och en innehåller 56 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Följ alltid läkarens ordination

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/258/014, 56 tabletter, del av en multiförpackning innehållande 112 tabletter.
EU/1/03/258/018, 56 tabletter, del av en multiförpackning innehållande 168 tabletter.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

avandamet 4 mg/1000 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg tabletter
rosiglitazon/metformin HCl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

AVANDAMET 1 mg/500 mg filmdragerade tabletter
AVANDAMET 2 mg/500 mg filmdragerade tabletter
AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon/metforminhydroklorid HCl

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- **Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.**
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- **Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.**

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Avandamet är och vad det används för
2. Innan du använder Avandamet
3. Hur du använder Avandamet
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Avandamet ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD AVANDAMET ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Avandamet tabletter är en kombination av två olika läkemedel som innehåller *rosiglitazon* och *metformin*. Dessa läkemedel används för att behandla **typ 2-diabetes**.

Personer med typ 2-diabetes producerar inte tillräckligt med insulin (ett hormon som kontrollerar blodsockernivån) eller svarar inte tillräckligt på kroppens insulin. Rosiglitazon och metformin verkar tillsammans så att din kropp bättre kan utnyttja det egna insulinet, så att blodsockernivån sänks till en normal nivå. Avandamet kan användas enbart eller i kombination med en sulfonureid, som är ett läkemedel mot diabetes.

2. INNAN DU ANVÄNDER AVANDAMET

För att kunna kontrollera din diabetes är det viktigt att du följer din läkares råd om kost och livsstil samtidigt som du tar dina Avandamet-tabletter.

Använd inte Avandamet:

- **om du är allergisk (överkänslig)** mot rosiglitazon eller metformin eller något av övriga innehållsämnen i Avandamet (se avsnitt 6)
- **om du har haft en hjärtinfarkt eller allvarlig kärlkramp** som behandlades på sjukhus
- **om du har hjärtsvikt** eller tidigare har haft hjärtsvikt
- **om du har allvarliga andningssvårigheter**
- **om du har någon leversjukdom**
- **om du dricker mycket alkohol** - antingen regelbundet eller periodvis
- **om du har haft diabetisk ketoacidosis** (en komplikation till diabetes med snabb viktminskning, illamående eller kräkningar)
- **om du har någon njursjukdom**
- **om du har allvarliga störningar i vätskebalansen (dehydrerad) eller har en allvarlig infektion** (se längre fram i avsnitt 2 under "När du tar Avandamet behöver din läkare känna till")

- **om du ska genomgå en viss typ av röntgen med kontrastmedel som injiceras** (se längre fram i avsnitt 2 under "När du tar Avandamet behöver din läkare känna till")
 - **om du ammar** (se längre fram i avsnitt 2 under "Graviditet och amning").
- **Ta inte Avandamet** om något av detta gäller dig. **Rådfråga din läkare.**

Var särskilt försiktig med AVANDAMET

Avandamet rekommenderas inte till patienter under 18 år, eftersom det saknas information om säkerhet och effekt.

Om du har diagnostiserats med angina (kärklkramp) eller perifer arteriell sjukdom (minskat blodflöde till benen):

→ **Rådfråga din läkare** eftersom Avandamet kanske inte passar dig.

Tillstånd att observera

Avandamet och andra läkemedel mot diabetes kan försämra vissa tillstånd eller orsaka allvarliga biverkningar. När du tar Avandamet ska du vara uppmärksam på vissa symtom för att minska risken för problem. Se under "Tillstånd att observera" i **avsnitt 4**.

Ägglossningen kan komma igång

Kvinnor som är infertila på grund av ett tillstånd som påverkar deras äggstockar (t ex *polycystiskt ovariesyndrom*) kan få tillbaka sin ägglossning när de börjar ta Avandamet. Om detta gäller dig ska du använda lämpligt skydd för att undvika oplanerad graviditet (se längre fram i avsnitt 2 under "Graviditet och amning").

Kontroll av din njurfunktion

Dina njurar bör kontrolleras minst en gång per år och oftare om du är äldre än 65 år eller om din njurfunktion gränsar till onormal.

När du tar Avandamet behöver din läkare känna till:

- **om du är dehydrerad** – t ex efter kraftiga kräkningar, diarré eller feber. Detta kan orsaka kraftig vätskeförlust (*dehydrering*). Tala med din läkare eftersom du kanske måste sluta ta Avandamet under en kortare period.
- **om du ska genomgå en operation under allmän narkos**. Din läkare kommer att råda dig att avbryta behandlingen med Avandamet under minst 48 timmar före och efter operationen.
- **om du ska genomgå en viss typ av röntgen med kontrastmedel som injiceras**. Din läkare kommer att råda dig att avbryta behandlingen med Avandamet före och minst 48 timmar efter röntgen. Din läkare kommer att kontrollera din njurfunktion innan behandlingen återupptas.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kommer att ta andra läkemedel, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Vissa läkemedel kommer troligtvis att påverka ditt blodsocker:

- steroider (används vid behandling av **inflammation**) såsom prednisolon eller dexametason
- beta-2-agonister (används vid behandling av **astma**) såsom salbutamol eller salmeterol
- diuretika (används som **vätskedrivande**) såsom furosemid eller indapamid
- ACE-hämmare (används vid behandling av **högt blodtryck**) såsom enalapril eller kaptopril
- gemfibrocil (används för att **sänka kolesterolvärdet**)
- rifampicin (används vid behandling av **tuberkulos** och andra infektioner)
- cimetidin (används för att minska mängden **magsyra**).

→ **Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av dessa läkemedel**. Ditt blodsocker behöver kontrolleras och eventuellt kommer din dos Avandamet att behöva ändras.

Graviditet och amning

- **Avandamet rekommenderas inte under graviditet.** Tala om för din läkare innan du tar Avandamet om du är gravid eller kan bli gravid.
- **Amma inte** när du tar Avandamet. Innehållsämnen kan passera över till bröstmjolk och kan på så sätt skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner:

Detta läkemedel påverkar inte din förmåga att köra bil eller arbeta med maskiner.

Avandamet innehåller laktos

Avandamet tabletter innehåller en liten mängd laktos. Patienter som inte tål laktos eller har en sällsynt, ärftlig galaktosintolerans; total laktasbrist eller patienter med ett försämrat upptag av glukos-galaktos **bör inte ta detta läkemedel.**

3. HUR DU ANVÄNDER AVANDAMET

Använd alltid Avandamet enligt läkarens anvisning. Ta inte fler tabletter än din läkare rekommenderat. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Vanlig startdos är 1 tablett (2 mg rosiglitazon och 1000 mg metformin) 2 gånger dagligen, på morgonen och kvällen. (Du kan även ta 2 tabletter à 1 mg/500 mg 2 gånger dagligen).

Efter cirka 8 veckor kan din läkare behöva öka dosen. Den maximala dygnsdosen är 4 mg rosiglitazon och 1000 mg metformin 2 gånger dagligen. (Du kan även ta 2 tabletter à 2 mg/500 mg 2 gånger dagligen).

Hur du tar Avandamet

Tabletterna ska sväljas med vatten.

Det är bäst att ta Avandamet med eller direkt efter måltid. Detta minskar risken för magbesvär (inkluderande dålig matsmältning, illamående, kräkningar och diarré).

Ta tabletterna vid samma tidpunkt varje dag och följ eventuella dietråd som du fått av din läkare.

Om du har tagit för stor mängd Avandamet

Om du av misstag tagit för många tabletter kontakta din läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Avandamet

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta din nästa dos vid ordinarie tidpunkt.

Sluta inte att ta Avandamet

Ta Avandamet så länge som din läkare har rekommenderat. Om du slutar att ta Avandamet kan inte ditt blodsocker kontrolleras och du kan bli dålig. Kontakta din läkare om du vill sluta ta Avandamet.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Avandamet orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tillstånd att observera

Allergiska reaktioner: Mycket sällsynta hos personer som tar Avandamet. Tecken inkluderar:

- upphöjda och kliande hudutslag (*nässelfeber*)

- svullnad, ibland i ansiktet och munnen (*angioödem*), vilket kan göra det svårt att andas
- kollaps.

→ **Kontakta läkare omedelbart** om du drabbas av något av dessa symtom. **Sluta ta Avandamet.**

Mjölksyraacidosis: Överskott av mjölksyra i blodet (*mjölksyraacidosis*) är en mycket sällsynt biverkan av metformin. Detta drabbar främst patienter med allvarlig njursjukdom. Symtom på mjölksyraacidosis inkluderar:

- snabb andning
- man fryser
- magsmärtor, illamående och kräkningar.

→ **Kontakta läkare omedelbart** om du drabbas av dessa symtom. **Sluta ta Avandamet.**

Vätskeretention och hjärtsvikt: Avandamet kan orsaka att kroppen samlar på sig extra vätska (*vätskeretention*), vilket kan leda till svullnad och viktuppgång. Vätskeansamling kan göra att vissa hjärtproblem försämras eller leda till hjärtsvikt. Sannolikheten för detta är större när du samtidigt tar andra läkemedel mot diabetes (som insulin), om du har njurproblem eller om du är äldre än 65 år.

Kontrollera din vikt regelbundet. Om du ökar snabbt i vikt ska du informera din läkare.

Symtom på hjärtsvikt inkluderar:

- andnöd, att man vaknar upp med andnöd på natten
- att man lätt blir trött av enklare fysisk aktivitet t ex promenader
- snabb viktökning
- svullna vristar eller fötter.

→ **Tala med din läkare så snart som möjligt** om du drabbas av något av dessa symtom – antingen för första gången eller om de förvärras.

Lågt blodsocker (*hypoglykemi*): Om du tar Avandamet tillsammans med andra läkemedel mot diabetes löper du ökad risk att ditt blodsocker sjunker under normal nivå. Tidiga symtom på lågt blodsocker är:

- skakning, svettning, yrsel
- nervositet, hjärklappning
- hunger.

Allvarlighetsgraden kan öka och leda till förvirring och medvetslöshet.

→ **Tala med din läkare så snart som möjligt** om du drabbas av något av dessa symtom. Din dos kan eventuellt behöva sänkas.

Leverproblem: Innan du börjar din behandling med Avandamet kommer ett blodprov tas för att kontrollera din leverfunktion. Kontrollen kommer eventuellt upprepas med jämna mellanrum. Följande kan vara tecken på leverproblem:

- illamående och kräkningar
- magsmärtor
- aptitförlust
- mörkfärgad urin.

→ **Tala med din läkare så snart som möjligt** om du drabbas av dessa symtom.

Ögonproblem: Svullnad av näthinna i bakre delen av ögat vilket kan orsaka dimsyn (*makulaödem*) kan vara ett problem för personer med diabetes. Fall av nya eller förvärrade fall av makulaödem har förekommit i sällsynta fall hos personer som tar Avandamet eller liknande läkemedel.

→ **Diskutera med din läkare** om du har störningar i synskärpan.

Benbrott: Benbrott kan förekomma hos personer med diabetes. Risken för detta kan vara högre hos personer, särskilt kvinnor, som tagit rosiglitazon längre än ett år. Vanligast är benbrott i fot, hand eller arm.

Mycket vanlig biverkning

Följande förekommer hos **fler än 1 av 10** personer:

- magsmärtor, illamående, kräkningar, diarré eller nedsatt aptit.

Vanlig biverkning

Följande förekommer hos **upp till 1 av 10** personer:

- bröstsmärta (*angina*)
- benbrott
- minskning av antalet blodkroppar (*anemi*)
- en liten ökning av kolesterolnivån, ökade blodfettnivåer
- viktökning, ökad aptit
- yrsel
- förstoppning
- lägre blodsocker än normalt (*hypoglykemi*)
- svullnad (*ödem*) på grund av vätskeansamling
- metallsmak i munnen.

Sällsynt biverkning

Följande förekommer hos **upp till 1 av 1 000** personer:

- vätska i lungorna (*lungödem*) vilket orsakar andnöd
- hjärtsvikt
- svullnad av näthinnan i bakre delen av ögat (*makulaödem*)
- levern fungerar inte så bra som den borde (*förhöjt antal leverenzym*).

Mycket sällsynt biverkning

Följande förekommer hos **upp till 1 av 10 000** personer:

- allergiska reaktioner
- leverinflammation (*hepatit*)
- sänkta vitamin-B₁₂-nivåer i blodet
- snabb och kraftig viktökning orsakad av vätskeansamling
- överskott av mjölksyra i blodet.

Om du får biverkningar

→ **Kontakta läkare eller apotekspersonal** om några biverkningar blir värre, är besvärande eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

5. HUR AVANDAMET SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är rosiglitazon och metformin. Avandamet tabletter finns i olika styrkor. Varje tablett innehåller 1 mg rosiglitazon och 500 mg metformin, 2 mg rosiglitazon och 500 mg metformin, 2 mg rosiglitazon och 1000 mg metformin eller 4 mg rosiglitazon och 1000 mg metformin.

Övriga innehållsämnen är: natriumstärkelseglykolat, hypromellos (E 464), mikrokristallin cellulosa (E 460), laktosmonohydrat, povidon (E 1201), magnesiumstearat, titandioxid (E 171), makrogol, gul eller röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Avandamet 1 mg/500 mg tabletter är gula och märkta "gsk" på ena sidan och "1/500" på den andra.

Avandamet 2 mg/500 mg tabletter är svagt rosa och märkta "gsk" på ena sidan och "2/500" på den andra.

Dessa styrkor är förpackade i tryckförpackning innehållande 28, 56, 112, 3x112 eller 360 filmdragerade tabletter.

Avandamet 2 mg/1000 mg tabletter är gula och märkta "gsk" på ena sidan och "2/1000" på den andra.

Avandamet 4 mg/1000 mg är rosa och märkta "gsk" på ena sidan och "4/1000" på den andra.

Dessa styrkor är förpackade i tryckförpackningar innehållande 14, 28, 56, 2x56, 3x56 eller 180 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller tablettstyrkor att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Storbritannien.

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Simi: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast:

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida <http://www.ema.europa.eu>