

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AVANDIA 2 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 2 mg rosiglitazon.

Hjälpämne:

Innehåller laktos (cirka 108 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa filmdragerade tabletter, präglade ”GSK” på ena sidan och ”2” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rosiglitazon är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2:

som monoterapi:

- till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) där kost och motion gett otillräcklig kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

som kombinationsbehandling med **ett** annat peroralt diabetesmedel:

- metformin, till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi.
- en sulfonureid, endast till vuxna med intolerans mot metformin eller där metformin är kontraindicerat och där en sulfonureid i monoterapi har givit otillräcklig glykemisk kontroll.

som kombinationsbehandling med **två** andra perorala diabetesmedel:

- metformin och en sulfonureid, till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombination av två perorala diabetesmedel (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen med rosiglitazon inleds vanligen med en dos på 4 mg/dag. Denna dos kan ökas till 8 mg/dag efter åtta veckor om bättre glykemisk kontroll eftersträvas. Hos patienter som använder rosiglitazon i kombination med en sulfonureid bör en doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Rosiglitazon kan ges en eller två gånger dagligen (antingen som en daglig dos eller delat på två doser).

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥65 år) (se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt)

Dosen behöver ej justeras för äldre.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt)

Dosen behöver ej justeras för patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens. Det föreligger begränsade data på patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Rosiglitazon ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Rosiglitazon ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet av användning av rosiglitazon till barn under 10 år. För barn och ungdomar 10 till 17 år finns begränsad erfarenhet av rosiglitazon som monoterapi (se avsnitt 5.1 och 5.2). Tillgängliga data stödjer inte effekt hos barn och behandling av barn rekommenderas därför inte.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med vatten och kan tas med eller utan föda.

För att underlätta följsamhet i medicineringen bör patienterna rådask att ta tabletterna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

4.3 Kontraindikationer

Användning av rosiglitazon är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet mot rosiglitazon eller mot något av hjälpämnen
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (NYHA klass I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, hjärtinfarkt utan ST-höjning (NSTEMI) och hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI)) (se avsnitt 4.4)
- nedsatt leverfunktion
- diabetisk ketoacidosis eller diabetesprekoma.

4.4 Varningar och försiktighet

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 därför monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin eller en sulfonureid, löper risk för hjärtsvikt eller har minskad hjärtkapacitet. Noggrannare uppföljning av patienten rekommenderas om rosiglitazon används i kombination med metformin eller insulin. Rosiglitazonbehandlingen ska avbrytas vid tecken på försämring av hjärtstatus.

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 både NSAID-läkemedel och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling 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 introduktionen på marknaden 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 rosiglitazon inleds och regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med rosiglitazon 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 >3X det övre normalvärdet vid rosiglitazonbehandling ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3X det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symtom som antyder nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärter, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med rosiglitazon avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska rosiglitazonbehandlingen 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 perifera ödem. Det är oklart om det finns ett direkt samband mellan rosiglitazon och makulaödem, men om patienten rapporterar synstörningar 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 rosiglitazon av patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart finns en ökad risk för anemi.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med rosiglitazon i kombination med en sulfonureid eller insulin, kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. Noggrannare uppföljning av patienten och en dosreduktion av det samtidiga läkemedlet kan vara nödvändig.

Kombination av tre perorala diabetesmedel

Användning av rosiglitazon i kombination med metformin och en sulfonureid kan vara förknippad med en ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt såväl som hypoglykemi (se avsnitt 4.8). Ökad monitorering av patienten rekommenderas och justering av sulfonureiddosen kan vara nödvändig.

Inför beslut att initiera kombinationsbehandling med tre perorala diabetesmedel ska alternativet att behandla patienten med insulin övervägas.

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 erhållit 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 och om patienten önskar bli gravid eller om graviditet inträffar ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.6).

Rosiglitazon ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).

Rosiglitazon ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin). Glykemisk kontroll ska noggrant monitoreras. Ändring av rosiglitazondosen inom det rekommenderade dosintervallet eller ändringar i diabetesbehandling ska övervägas (se avsnitt 4.5).

AVANDIA 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

In vitro-studier har visat att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP2C8 och endast till en mindre del via CYP2C9.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en hämmare av CYP2C8) 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 CYP2C8) 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 CYP2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidigt intag av de perorala diabetesläkemedlen metformin, glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner med rosiglitazon. Måttligt alkoholintag i samband med rosiglitazonbehandling har ingen effekt på den glykemiska kontrollen.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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. Rosiglitazon ska inte användas under graviditet.

Amning

Rosiglitazon har påvisats i mjölken hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till att barnet exponeras för läkemedlet. Rosiglitazon ska därför inte användas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p.g.a. insulinresistens (t.ex. patienter med polycystiskt ovariesyndrom). Patienterna ska därför informeras om risken för graviditet och om patienten önskar bli gravid eller om graviditet inträffar ska behandlingen avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Data från kliniska prövningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med rosiglitazon är dosberoende vätskerelaterade biverkningar som ödem och anemi. Samtidig rosiglitazon- och sulfonureidbehandling kan vara förknippat med en ökad frekvens av hypoglykemi och anemi jämfört med rosiglitazon i monoterapi. Det är viktigt att kontrollera patienterna för vätskeretention som kan förvärras eller föranleda tecken eller symtom på hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); och mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
leukopeni			Vanlig	
trombocytopeni			Vanlig	
granulocytopeni				Vanlig
<i>Metabolism och nutrition</i>				
hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
hypertriglyceridemi	Vanlig		Vanlig	
hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
viktökning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
ökad aptit	Vanlig		Mindre vanlig	
hypoglykemi		Vanlig	Mycket vanlig	Mycket vanlig
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
yrsel*		Vanlig	Vanlig	
huvudvärk*				Vanlig
<i>Hjärtat</i>				
hjärtsvikt ²		Vanlig	Vanlig	Vanlig
kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Magtarmkanalen</i>				
förstoppning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	Vanlig	
myalgi*				Vanlig
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
ödem	Vanlig	Vanlig	Mycket vanlig	Mycket vanlig

RSG: rosiglitazon som monoterapi; RSG + MET: rosiglitazon i kombination med metformin; RSG + SU: rosiglitazon i kombination med en sulfonureid; RSG + MET + SU: rosiglitazon i kombination med metformin och en sulfonureid

*Frekvensen för bakgrundsincidensen av dessa biverkningar är ”vanliga” baserat på data från placebo grupperna 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 en ökning av både LDLc och HDLc, men förhållandet mellan totalkolesterolvärdet och HDLc var oförändrat eller förbättrat i långtidsstudier. Generellt var dessa förändringar lätta till mätliga och innebar vanligtvis inte att behandlingen behövde avbrytas.

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

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 diabetesläkemedel 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 monoterapistudie var incidensen hos kvinnor som fått rosiglitazon 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 rosiglitazongruppen 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 de 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/sulfonureider). Incidensen av alla biverkningar relaterade till lever och gallvägar var <1,5% i alla 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. Frekvenserna definieras som: sällsynt ($\geq 1/10\,000$, <1/1 000) och mycket sällsynt (<1/10 000).

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning

Biverkning	Frekvens
<i>Immunsystemet</i>	
anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
angioödem	Mycket sällsynt
hudreaktion (t ex urtikaria, klåda, utslag)	Mycket sällsynt
<i>Metabolism och nutrition</i>	
snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
<i>Ögon</i>	
makulaödem	Sällsynt
<i>Hjärtat</i>	
hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
<i>Lever och gallvägar</i>	
leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt

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

4.9 Överdoser

Data beträffande överdosering på människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i perorala engångsdoser upp till 20 mg där inga allvarliga biverkningar observerats.

I händelse av överdosering rekommenderas adekvat understödande behandling beroende på patientens kliniska status. Rosiglitazon är starkt proteinbundet och elimineras ej vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, blodglukos sänkande medel, exklusive insuliner, ATC-kod: A10 BG 02.

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.

Prekliniska data

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), som har 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.

Data från kliniska prövningar

Den glukossänkande effekten 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.

Behandling med rosiglitazon 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 minskar rosiglitazon insulinresistensen och förbättrar bukspottkörtelns β -cellsfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda och komplementära verkningsmekanismer resulterade kombinationsbehandling med rosiglitazon och en sulfonureid eller 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 en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt sågs hos obesa patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie har ej slutförts med rosiglitazon, varför de långsiktiga fördelarna som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll ej har visats.

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. Medelvärdet 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

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

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

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 effektmått 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.

Pediatrik population

En kontrollerad jämförande klinisk studie (rosiglitazon upp till 8 mg/dag eller metformin upp till 2000 mg/dag) genomfördes hos 197 barn och ungdomar (10 till 17 år) med diabetes typ 2 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 och ungdomar jämfört med hos vuxna med diabetes mellitus typ 2. Det finns inga långtidsdata avseende effekt och säkerhet hos barn och ungdomar.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för AVANDIA för alla grupper av den pediatrika populationen för typ II diabetes mellitus (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en peroral 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 till 28%) och ett fördröjt t_{max} (cirka 1 timme och 45 min.) observerades jämfört med om dosen gavs 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 ej 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 ej av koncentration eller ålder. Huvudmetabolitens (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Biotransformation Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför ingen oförändrad modersubstans 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 kontraindicerat och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter och patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP2C8 och till en liten del av CYP2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP1A2, 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 CYP2C8 (IC₅₀ 18µM) och en låg hämning av CYP2C9 (IC₅₀ 50µM) *in vitro*. En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP2C9-substrat *in vivo*.

Eliminering

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3 till 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 faeces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller faeces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är ca 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 ungdomar och 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 cirrhotiska 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 sju-faldig 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: En ökad plasmavolym med åtföljande sänkning 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 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 inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

natriumstärkelseglykolat (typ A)
hypromellos
mikrokristallin cellulosa
laktosmonohydrat
magnesiumstearat.

Filmöverdrag

hypromellos 6cP
titandioxid (E171)
makrogol 3000
laktosmonohydrat
glyceroltriacetat
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/aluminium). 56, 112, 168 eller 180 filmdragerade tabletter eller 56 filmdragerade tabletter, endosförpackning.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningsstorlekar.

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 11 Juli 2000

Datum för senaste förnyelse: 11 Juli 2005

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

AVANDIA 4 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 4 mg rosiglitazon.

Hjälpämne:

Innehåller laktos (cirka 105 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Orange filmdragerade tabletter, präglade ”GSK” på ena sidan och ”4” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rosiglitazon är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2:

som monoterapi:

- till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) där kost och motion gett otillräcklig kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

som kombinationsbehandling med **ett** annat peroralt diabetesmedel:

- metformin, till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi.
- en sulfonureid, endast till vuxna med intolerans mot metformin eller där metformin är kontraindicerat och där en sulfonureid i monoterapi har givit otillräcklig glykemisk kontroll.

som kombinationsbehandling med **två** andra perorala diabetesmedel:

- metformin och en sulfonureid, till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombination av två perorala diabetesmedel (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen med rosiglitazon inleds vanligen med en dos på 4 mg/dag. Denna dos kan ökas till 8 mg/dag efter åtta veckor om bättre glykemisk kontroll eftersträvas. Hos patienter som använder rosiglitazon i kombination med en sulfonureid bör en doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Rosiglitazon kan ges en eller två gånger dagligen (antingen som en daglig dos eller delat på två doser).

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥65 år)(se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt)

Dosen behöver ej justeras för äldre.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt)

Dosen behöver ej justeras för patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens. Det föreligger begränsade data på patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Rosiglitazon ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Rosiglitazon ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet av användning av rosiglitazon till barn under 10 år. För barn och ungdomar 10 till 17 år finns begränsad erfarenhet av rosiglitazon som monoterapi (se avsnitt 5.1 och 5.2). Tillgängliga data stödjer inte effekt hos barn och behandling av barn rekommenderas därför inte.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med vatten och kan tas med eller utan föda.

För att underlätta följsamhet i medicineringen bör patienterna rådask att ta tabletterna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

4.3 Kontraindikationer

Användning av rosiglitazon är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet mot rosiglitazon eller mot något av hjälpämnen
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (NYHA klass I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, hjärtinfarkt utan ST-höjning (NSTEMI) och hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (se avsnitt 4.4)
- nedsatt leverfunktion
- diabetisk ketoacidosis eller diabetesprekoma.

4.4 Varningar och försiktighet

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 därför monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin eller en sulfonureid, löper risk för hjärtsvikt eller har minskad hjärtkapacitet. Noggrannare uppföljning av patienten rekommenderas om rosiglitazon används i kombination med metformin eller insulin. Rosiglitazonbehandlingen ska avbrytas vid tecken på försämring av hjärtstatus.

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 både NSAID-läkemedel och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling 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 introduktionen på marknaden 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 rosiglitazon inleds och regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med rosiglitazon 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 >3X det övre normalvärdet vid rosiglitazonbehandling ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3X det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symtom som antyder nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärter, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med rosiglitazon avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska rosiglitazonbehandlingen 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 synstörningar 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 rosiglitazon av patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart finns en ökad risk för anemi.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med rosiglitazon i kombination med en sulfonureid eller insulin, kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. Noggrannare uppföljning av patienten och en dosreduktion av det samtidigt läkemedlet kan vara nödvändig.

Kombination av tre perorala diabetesmedel

Användning av rosiglitazon i kombination med metformin och en sulfonureid kan vara förknippad med en ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt såväl som hypoglykemi (se avsnitt 4.8). Ökad

monitorering av patienten rekommenderas och justering av sulfonureiddosen kan vara nödvändig. Inför beslut att initiera kombinationsbehandling med tre perorala diabetesmedel ska alternativet att behandla patienten med insulin övervägas.

Benfrakturer

Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon som monoterapi (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 erhållit 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 och om patienten önskar bli gravid eller om graviditet inträffar ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.6).

Rosiglitazon ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).

Rosiglitazon ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin). Glykemisk kontroll ska noggrant monitoreras. Ändring av rosiglitazondosen inom det rekommenderade dosintervallet eller ändringar i diabetesbehandling ska övervägas (se avsnitt 4.5).

AVANDIA 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

In vitro-studier har visat att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP2C8 och endast till en mindre del via CYP2C9.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en hämmare av CYP2C8) 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 CYP2C8) 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 CYP2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidigt intag av de perorala diabetesläkemedlen metformin, glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner med rosiglitazon. Måttligt alkoholintag i samband med rosiglitazonbehandling har ingen effekt på den glykemiska kontrollen.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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. Rosiglitazon ska inte användas under graviditet.

Amning

Rosiglitazon har påvisats i mjölken hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till att barnet exponeras för läkemedlet. Rosiglitazon ska därför inte användas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p.g.a. insulinresistens (t.ex. patienter med polycystiskt ovariesyndrom). Patienterna ska därför informeras om risken för graviditet och om patienten önskar bli gravid eller om graviditet inträffar ska behandlingen avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Data från kliniska prövningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med rosiglitazon är dosberoende vätskerelaterade biverkningar som ödem och anemi. Samtidig rosiglitazon- och sulfonureidbehandling kan vara förknippat med en ökad frekvens av hypoglykemi och anemi jämfört med rosiglitazon i monoterapi. Det är viktigt att kontrollera patienterna för vätskeretention som kan förvärras eller föranleda tecken eller symtom på hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
Anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
leukopeni			Vanlig	
trombocytopeni			Vanlig	
granulocytopeni				Vanlig
<i>Metabolism och nutrition</i>				
hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
hypertriglyceridemi	Vanlig		Vanlig	
hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
viktökning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
ökad aptit	Vanlig		Mindre vanlig	
hypoglykemi		Vanlig	Mycket vanlig	Mycket vanlig
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
yrsel*		Vanlig	Vanlig	
huvudvärk*				Vanlig
<i>Hjärtat</i>				
hjärtsvikt ²		Vanlig	Vanlig	Vanlig
kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Magtarmkanalen</i>				
förstoppning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	Vanlig	
myalgi*				Vanlig
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
ödem	Vanlig	Vanlig	Mycket vanlig	Mycket vanlig

RSG: rosiglitazon som monoterapi; RSG + MET: rosiglitazon i kombination med metformin; RSG + SU: rosiglitazon i kombination med en sulfonureid; RSG + MET + SU: rosiglitazon i kombination med metformin och en sulfonureid

*Frekvensen för bakgrundsincidensen av dessa biverkningar är ”vanliga” baserat på data från placebo grupperna 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 en ökning av både LDLc och HDLc, men förhållandet mellan totalkolesterolvärdet och HDLc var oförändrat eller förbättrat i långtidsstudier. Generellt var dessa förändringar lätta till mätliga och innebar vanligtvis inte att behandlingen behövde avbrytas.

² En 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. Dessutom visade en placebokontrollerad ettårsstudie hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass I till II, en försämring eller möjlig försämring av hjärtsvikten hos 6,4% av patienterna som behandlades med rosiglitazon jämfört med 3,5% av patienterna i placebogruppen.

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 aktiv och placebo behandlingar, 2,28 % [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 jämförde rosiglitazon med några andra godkända perorala diabetesläkemedel 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 rosiglitazon 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 rosiglitazongruppen 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 de 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/sulfonureider). Incidensen av alla biverkningar relaterade till lever och gallvägar var <1,5% i alla 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. Frekvenserna definieras som: sällsynt ($\geq 1/10\,000$, <1/1 000) och mycket sällsynt (<1/10 000).

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning

Biverkning	Frekvens
<i>Immunsystemet</i>	
anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
Angioödem	Mycket sällsynt
hudreaktion (t ex urtikaria, klåda, utslag)	Mycket sällsynt
<i>Metabolism och nutrition</i>	
snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
<i>Ögon</i>	
Makulaödem	Sällsynt
<i>Hjärtat</i>	
hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
<i>Lever och gallvägar</i>	
leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt

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

4.9 Överdoser

Data beträffande överdosering på människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i perorala engångsdoser upp till 20 mg där inga allvarliga biverkningar observerades.

I händelse av överdosering rekommenderas adekvat understödjande behandling beroende på patientens kliniska status. Rosiglitazon är starkt proteinbundet och elimineras ej vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, blodglukossänkande medel exklusive insuliner, ATC-kod: A10 BG 02.

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.

Prekliniska data

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), som har 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.

Data från kliniska prövningar

Den glukossänkande effekten 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.

Behandling med rosiglitazon 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 minskar rosiglitazon insulinresistensen och förbättrar bukspottkörtelns β -cellsfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med en signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda och komplementära verkningsmekanismer resulterade kombinationsbehandling med rosiglitazon och en sulfonureid eller 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 en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt sågs hos obesa patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie har ej slutförts med rosiglitazon, varför de långsiktiga fördelarna som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll ej har visats.

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. Medelvärdet 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 av 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)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformin (tidigare sulfonureid)	1 995,5 (682,6) mg

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

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

Ingen skillnad i antalet händelser för rosiglitazon enligt det oberoende primära effektmåttet för rosiglitazon (321/2220) jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (323/2227)(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 substudie 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.

Pediatrik population

En kontrollerad jämförande klinisk studie (rosiglitazon upp till 8 mg/dag eller metformin upp till 2000 mg/dag) genomfördes hos 197 barn och ungdomar (10 till 17 år) med diabetes typ 2 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 och ungdomar jämfört med hos vuxna med diabetes mellitus typ 2. Det finns inga långtidsdata avseende effekt och säkerhet hos barn och ungdomar.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för AVANDIA för alla grupper av den pediatrika populationen för typ II diabetes mellitus (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en peroral 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 till 28%) och ett fördröjt t_{max} (cirka 1 timme och 45 min.) observerades jämfört med om dosen gavs 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 ej 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 ej av koncentration eller ålder. Huvudmetabolitens (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Biotransformation Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför ingen oförändrad modersubstans 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 kontraindicerat och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter och patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP2C8 och till en liten del av CYP2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP1A2, 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 CYP2C8 (IC₅₀ 18µM) och en låg hämning av CYP2C9 (IC₅₀ 50µM) *in vitro*. En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP2C9-substrat *in vivo*.

Eliminering

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3 till 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 faeces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller faeces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är ca 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 ungdomar och 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 cirrhotiska 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 sju-faldig 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: En ökad plasmavolym med åtföljande sänkning 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 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 inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

natriumstärkelseglykolat (typ A)
hypromellos
mikrokristallin cellulosa
laktosmonohydrat
magnesiumstearat.

Filmöverdrag

hypromellos 6cP
titandioxid (E 171)
makrogol 3000
renad talk
laktosmonohydrat
glyceroltriacetat
gul järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/aluminium). 7, 28, 56, 84, 90 eller 112 filmdragerade tabletter eller 56 filmdragerade tabletter, endosförpackning.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningsstorlekar.

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 11 Juli 2000

Datum för senaste förnyelse: 11 Juli 2005

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

AVANDIA 8 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 8 mg rosiglitazon.

Hjälpämne:

Innehåller laktos (cirka 209 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rödbruna filmdragerade tabletter, präglade ”GSK” på ena sidan och ”8” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rosiglitazon är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2:

som monoterapi:

- till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) där kost och motion gett otillräcklig kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

som kombinationsbehandling med **ett** annat peroralt diabetesmedel:

- metformin, till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi.
- en sulfonureid, endast till vuxna med intolerans mot metformin eller där metformin är kontraindicerat och där en sulfonureid i monoterapi har givit otillräcklig glykemisk kontroll.

som kombinationsbehandling med **två** andra perorala diabetesmedel:

- metformin och en sulfonureid, till vuxna (speciellt till överviktiga vuxna) med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombination av två perorala diabetesmedel (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen med rosiglitazon inleds vanligen med en dos på 4 mg/dag. Denna dos kan ökas till 8 mg/dag efter åtta veckor om bättre glykemisk kontroll eftersträvas. Hos patienter som använder rosiglitazon i kombination med en sulfonureid bör en doshöjning av rosiglitazon till 8 mg/dag ske med försiktighet efter lämplig klinisk bedömning av patientens risk att utveckla biverkningar relaterade till vätskeretention (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Rosiglitazon kan ges en eller två gånger dagligen (antingen som en daglig dos eller delat på två doser).

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)(se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt)

Dosen behöver ej justeras för äldre.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt)

Dosen behöver ej justeras för patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens. Det föreligger begränsade data på patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Rosiglitazon ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Rosiglitazon ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet av användning av rosiglitazon till barn under 10 år. För barn och ungdomar 10 till 17 år finns begränsad erfarenhet av rosiglitazon som monoterapi (se avsnitt 5.1 och 5.2). Tillgängliga data stödjer inte effekt hos barn och behandling av barn rekommenderas därför inte.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med vatten och kan tas med eller utan föda.

För att underlätta följsamhet i medicineringen bör patienterna rådats att ta tabletterna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

4.3 Kontraindikationer

Användning av rosiglitazon är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet mot rosiglitazon eller mot något av hjälpämnen
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (NYHA klass I till IV)
- akut koronart syndrom (instabil angina, hjärtinfarkt utan ST-höjning (NSTEMI) och hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (se avsnitt 4.4)
- nedsatt leverfunktion
- diabetisk ketoacidosis eller diabetesprekoma.

4.4 Varningar och försiktighet

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 därför monitoreras med avseende på biverkningar som kan sättas i samband med vätskeretention inklusive viktökning och hjärtsvikt, särskilt de som samtidigt behandlas med insulin eller en sulfonureid, löper risk för hjärtsvikt eller har minskad hjärtkapacitet. Noggrannare uppföljning av patienten rekommenderas om rosiglitazon används i kombination med metformin eller insulin. Rosiglitazonbehandlingen ska avbrytas vid tecken på försämring av hjärtstatus.

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 både NSAID-läkemedel och rosiglitazon kan ge vätskeretention, kan samtidig behandling 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 introduktionen på marknaden 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 rosiglitazon inleds och regelbundet följas utifrån klinisk bedömning. Behandling med rosiglitazon 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 >3X det övre normalvärdet vid rosiglitazonbehandling ska en förnyad mätning av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-nivåerna fortfarande är >3X det övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas. Om någon patient utvecklar symtom som antyder nedsatt leverfunktion, exempelvis oförklarligt illamående, kräkning, buksmärter, trötthet, anorexi och/eller mörk urin, ska leverenzymerna kontrolleras. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med rosiglitazon avgörs av den kliniska bedömningen i avvaktan på laboratoriesvar. Om ikterus observeras ska rosiglitazonbehandlingen 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 synstörningar 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 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 rosiglitazon av patienter med låga hemoglobinnivåer före behandlingsstart finns en ökad risk för anemi.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med rosiglitazon i kombination med en sulfonureid eller insulin, kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. Noggrannare uppföljning av patienten och en dosreduktion av det samtidigt läkemedlet kan vara nödvändig.

Kombination av tre perorala diabetesmedel

Användning av rosiglitazon i kombination med metformin och en sulfonureid kan vara förknippad med en ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt såväl som hypoglykemi (se avsnitt 4.8). Ökad

monitorering av patienten rekommenderas och justering av sulfonureiddosen kan vara nödvändig. Inför beslut att initiera kombinationsbehandling med tre perorala diabetesläkemedel ska alternativet att behandla patienten med insulin övervägas.

Benfrakturer

Långtidsstudier visar en ökad incidens av benfrakturer hos patienter, framförallt hos kvinnliga patienter, som fått rosiglitazon som monoterapi (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 erhållit 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 och om patienten önskar bli gravid eller om graviditet inträffar ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.6).

Rosiglitazon ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).

Rosiglitazon ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP2C8-hämmare (t ex gemfibrocil) eller -inducerare (t ex rifampicin). Glykemisk kontroll ska noggrant monitoreras. Ändring av rosiglitazondosen inom det rekommenderade dosintervallet eller ändringar i diabetesbehandling ska övervägas (se avsnitt 4.5).

AVANDIA 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

In vitro-studier har visat att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras via CYP2C8 och endast till en mindre del via CYP2C9.

Samtidig administrering av rosiglitazon och gemfibrocil (en hämmare av CYP2C8) 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 CYP2C8) 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 CYP2C9-substrat eller -hämmare antas inte föreligga.

Samtidigt intag av de orala diabetesläkemedlen metformin, glibenklamid och akarbos resulterade inte i några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner med rosiglitazon. Måttligt alkoholintag i samband med rosiglitazonbehandling har ingen effekt på den glykemiska kontrollen.

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats med digoxin, CYP2C9-substratet warfarin, CYP3A4-substraten nifedipin, etinylöstradiol eller noretisteron vid samtidigt intag av rosiglitazon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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. Rosiglitazon ska inte användas under graviditet.

Amning

Rosiglitazon har påvisats i mjölken hos försöksdjur. Det är inte känt om amning leder till att barnet exponeras för läkemedlet. Rosiglitazon ska därför inte användas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

Till följd av förbättrad insulinkänslighet kan ägglossningen återkomma hos patienter som är anovulatoriska p.g.a. insulinresistens (t.ex. patienter med polycystiskt ovariesyndrom). Patienterna ska därför informeras om risken för graviditet och om patienten önskar bli gravid eller om graviditet inträffar ska behandlingen avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Data från kliniska prövningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med rosiglitazon är dosberoende vätskerelaterade biverkningar som ödem och anemi. Samtidig rosiglitazon- och sulfonureidbehandling kan vara förknippat med en ökad frekvens av hypoglykemi och anemi jämfört med rosiglitazon i monoterapi. Det är viktigt att kontrollera patienterna för vätskeretention som kan förvärras eller föranleda tecken eller symtom på hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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

Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG + MET + SU
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
anemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
leukopeni			Vanlig	
trombocytopeni			Vanlig	
granulocytopeni				Vanlig
<i>Metabolism och nutrition</i>				
hyperkolesterolemi ¹	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
hypertriglyceridemi	Vanlig		Vanlig	
hyperlipidemi	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
viktökning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
ökad aptit	Vanlig		Mindre vanlig	
hypoglykemi		Vanlig	Mycket vanlig	Mycket vanlig
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
yrsel*		Vanlig	Vanlig	
huvudvärk*				Vanlig
<i>Hjärtat</i>				
hjärtsvikt ²		Vanlig	Vanlig	Vanlig
kardiell ischemi ^{3*}	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Magtarmkanalen</i>				
förstoppning	Vanlig	Vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
benfrakturer ⁴	Vanlig	Vanlig	Vanlig	
myalgi*				Vanlig
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
ödem	Vanlig	Vanlig	Mycket vanlig	Mycket vanlig

RSG: rosiglitazon som monoterapi; RSG + MET: rosiglitazon i kombination med metformin; RSG + SU: rosiglitazon i kombination med en sulfonureid; RSG + MET + SU: rosiglitazon i kombination med metformin och en sulfonureid

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

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

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

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, 2,28 % [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 diabetesläkemedel 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 rosiglitazon 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 rosiglitazongruppen 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 de 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 som för rosiglitazon och placebo (0,2%) och lägre än den för aktiva kontroller (0,5% metformin/sulfonureider). Incidensen av alla biverkningar relaterade till lever och gallvägar var <1,5% i alla 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. Frekvenserna definieras som: sällsynt ($\geq 1/10\,000$, <1/1 000) och mycket sällsynt (<1/10 000).

Tabell 2. Biverkningsfrekvenser rapporterade efter godkännandet för försäljning

Biverkning	Frekvens
<i>Immunsystemet</i>	
anafylaktisk reaktion	Mycket sällsynt
angioödem	Mycket sällsynt
hudreaktion (t ex urtikaria, klåda, utslag)	Mycket sällsynt
<i>Metabolism och nutrition</i>	
snabb och uttalad viktökning	Mycket sällsynt
<i>Ögon</i>	
makulaödem	Sällsynt
<i>Hjärtat</i>	
hjärtsvikt/lungödem	Sällsynt
<i>Lever och gallvägar</i>	
leverdysfunktion, främst manifesterat genom förhöjda leverenzym ⁵	Sällsynt

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

4.9 Överdoser

Data beträffande överdosering på människa är begränsade. I kliniska studier har rosiglitazon givits till frivilliga försökspersoner i perorala engångsdoser upp till 20 mg där inga allvarliga biverkningar observerades.

I händelse av överdosering rekommenderas adekvat understödande behandling beroende på patientens kliniska status. Rosiglitazon är starkt proteinbundet och elimineras ej vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, blodglukossänkande medel exklusive insuliner, ATC-kod: A10 BG 02.

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.

Prekliniska data

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), som har 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.

Data från kliniska prövningar

Den glukossänkande effekten 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.

Behandling med rosiglitazon 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, minskar rosiglitazon insulinresistensen och förbättrar bukspottkörtelns β -cellsfunktion. Den förbättrade glykemiska kontrollen var också förenad med signifikant minskning av fria fettsyror. Till följd av skilda och komplementära verkningsmekanismer resulterade kombinationsbehandling med rosiglitazon och en sulfonureid eller 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 en kvarstående förbättring av den glykemiska kontrollen (FPG och HbA1c). En mer uttalad glukossänkande effekt sågs hos obesa patienter. Någon morbiditets/mortalitetsstudie har ej slutförts med rosiglitazon, varför de långsiktiga fördelarna som förknippas med förbättrad glykemisk kontroll ej har visats.

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)-studien 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 av 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)	
Glimepiride*	3,6 (1,8) mg
Metformin (tidigare sulfonureid)	1 995,5 (682,6) mg

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

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

Ingen skillnad i antalet händelser för rosiglitazon enligt det oberoende dömda primära effektmåttet för rosiglitazon (321/2220) jämfört med kontrollgrupp med aktiv behandling (323/2227)(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 substudie 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.

Pediatrik population

En kontrollerad jämförande klinisk studie (rosiglitazon upp till 8 mg/dag eller metformin upp till 2000 mg/dag) genomfördes hos 197 barn och ungdomar (10 till 17 år) med diabetes typ 2 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 och ungdomar jämfört med hos vuxna med diabetes mellitus typ 2. Det finns inga långtidsdata avseende effekt och säkerhet hos barn.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för AVANDIA för alla grupper av den pediatrika populationen för typ II diabetes mellitus (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en peroral 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 till 28%) och ett fördröjt t_{max} (cirka 1 timme och 45 min.) observerades jämfört med om dosen gavs 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 ej 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 ej av koncentration eller ålder. Huvudmetabolitens (parahydroxysulfat) proteinbindning är mycket hög (>99,99%).

Biotransformation Rosiglitazon genomgår en betydande metabolism, varför ingen oförändrad modersubstans 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 kontraindicerat och fas III-studierna omfattade ett betydande antal äldre patienter och patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

In vitro-studier visar att rosiglitazon huvudsakligen metaboliseras av CYP2C8 och till en liten del av CYP2C9.

Eftersom det inte sker någon signifikant hämning av CYP1A2, 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 CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) och en låg hämning av CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) *in vitro*. En interaktionsstudie med warfarin *in vivo* indikerade att rosiglitazon inte interagerar med CYP2C9-substrat *in vivo*.

Eliminering

Totalt plasmaclearance för rosiglitazon är ungefär 3 l/timme och dess terminala halveringstid är cirka 3 till 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 faeces står för cirka 25% av dosen. Inget oförändrat läkemedel utsöndras med urin eller faeces. Den terminala halveringstiden mätt med radioaktivitet är ca 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 ungdomar och 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 cirrhotiska 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande biverkningar av möjlig klinisk relevans observerades i djurstudier: En ökad plasmavolym med åtföljande sänkning 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 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 inga tecken på kolontumörer i livslånga studier med rosiglitazon på två arter av gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

natriumstärkelseglykolat (typ A)
hypromellos
mikrokristallin cellulosa
laktosmonohydrat
magnesiumstearat

Filmöverdrag

hypromellos 6cP
titandioxid (E 171)
makrogol 3000
laktosmonohydrat
glyceroltriacetat
röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/aluminium). 7, 28, 84, 90 eller 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningsstorlekar.

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 11 Juli 2000

Datum för senaste förnyelse: 11 Juli 2005

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 Production
Z.I. Du Terras
53100 Mayenne
Frankrike

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Läkemedel som lämnas ut mot recept.

- **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 säkerhetsuppdatering (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.

PSURar

Innehavaren av godkännande för försäljning ska insända PSURar årligen efter förnyat godkännande, såvida inte CHMP beslutar annat.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AVANDIA 2 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 2 mg av rosiglitazon

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter, endosförpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVAREN 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/1/00/137/002 56 tabletter
EU/1/00/137/003 112 tabletter
EU/1/00/137/013 168 tabletter
EU/1/00/137/016 180 tabletter
EU/1/00/137/004 56 tabletter, endosförpackning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

avandia 2 mg

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

AVANDIA 2 mg tabletter
rosiglitazon

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVANDIA 4 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 4 mg av rosiglitazon

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter, endosförpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVAREN 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/1/00/137/005 7 tabletter
EU/1/00/137/006 28 tabletter
EU/1/00/137/007 56 tabletter
EU/1/00/137/014 84 tabletter
EU/1/00/137/017 90 tabletter
EU/1/00/137/008 112 tabletter
EU/1/00/137/009 56 tabletter, endosförpackning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

avandia 4 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AVANDIA 4 mg tabletter
rosiglitazon

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AVANDIA 8 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rosiglitazonmaleat motsvarande 8 mg av rosiglitazon

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Följ alltid läkarens ordination
Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVAREN 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/1/00/137/010 7 tabletter
EU/1/00/137/011 28 tabletter
EU/1/00/137/015 84 tabletter
EU/1/00/137/018 90 tabletter
EU/1/00/137/012 112 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

avandia 8 mg

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

AVANDIA 8 mg tabletter
rosiglitazon

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

SmithKline Beecham Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

AVANDIA 2 mg filmdragerade tabletter
AVANDIA 4 mg filmdragerade tabletter
AVANDIA 8 mg filmdragerade tabletter
rosiglitazon

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

- **Spara denna information, 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 AVANDIA är och vad det används för**
2. **Innan du tar AVANDIA**
3. **Hur du tar AVANDIA**
4. **Eventuella biverkningar**
5. **Hur AVANDIA ska förvaras**
6. **Övriga upplysningar**

1. VAD AVANDIA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

AVANDIA innehåller **rosiglitazon** som **används för att behandla typ 2-diabetes** hos vuxna. Personer med typ 2-diabetes producerar inte tillräckligt med insulin (ett hormon som kontrollerar blodsockernivån) eller svarar inte tillräckligt på kroppens insulin. AVANDIA hjälper kroppen att bättre utnyttja det egna insulinet, så att blodsockernivån sänks till en normal nivå.

AVANDIA kan användas enbart eller i kombination med andra läkemedel mot diabetes (såsom metformin eller en sulfonureid).

2. INNAN DU TAR AVANDIA

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

Använd inte AVANDIA:

- **om du är allergisk (överkänslig)** mot rosiglitazon eller mot något av övriga innehållsämnen i AVANDIA (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 någon leversjukdom**
 - **om du har diabetisk ketoacidosis** (en komplikation till diabetes med snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar, som kan leda till diabetisk prekoma).
- **Ta inte AVANDIA** om något av detta gäller dig. **Rådfråga din läkare.**

Var särskilt försiktig med AVANDIA

Barn

AVANDIA rekommenderas inte till barn under 18 år, eftersom effekt på barn inte visats.

Rådfråga din läkare:

- om du har **diagnostiserats med angina** (kärlekkramp) eller perifer arteriell sjukdom (minskat blodflöde till benen)
- om du har **allvarlig njursjukdom**

→ **Rådfråga din läkare** om du tror att något av dessa tillstånd gäller dig eftersom AVANDIA kanske inte passar dig.

Tillstånd att observera

AVANDIA och andra läkemedel mot diabetes kan försämra vissa tillstånd eller orsaka allvarliga biverkningar. När du tar AVANDIA 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 AVANDIA. Om detta gäller dig ska du använda lämpligt skydd för att undvika oplanerad graviditet (*se längre fram i avsnitt 2 under ”Graviditet och amning”*).

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:

- gemfibrozil (används för att **sänka kolesterolvärdet**)
- rifampicin (används vid behandling av **tuberkulos** och andra infektioner).

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

Graviditet och amning

- **AVANDIA rekommenderas inte under graviditet.** Tala om för din läkare innan du tar Avandia om du är gravid eller kan bli gravid.
- **Amma inte** när du tar AVANDIA. 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.

AVANDIA innehåller laktos

AVANDIA-tabletter innehåller 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 TAR AVANDIA

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

Dosering

Vanlig startdos är 4 mg per dag. Den kan tas som en tablett à 4 mg en gång dagligen eller som en tablett à 2 mg två gånger dagligen.

Efter cirka 8 veckor kan din läkare behöva öka dosen. Den maximala dosen är 8 mg AVANDIA per dag.

Hur du tar Avandia

Tabletterna ska sväljas med vatten. AVANDIA kan tas med eller utan föda.

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

Om du har tagit för stor mängd AVANDIA

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

Om du har glömt att ta AVANDIA

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

Om du slutar att ta AVANDIA

Ta AVANDIA så länge som din läkare har rekommenderat. Om du slutar att ta AVANDIA kommer inte ditt blodsocker vara under kontroll och du kan bli dålig. Kontakta din läkare om du vill sluta ta AVANDIA.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

Tillstånd att observera

Allergiska reaktioner: Mycket sällsynta hos personer som tar AVANDIA. 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 AVANDIA.**

Vätskeretention och hjärtsvikt: AVANDIA 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 eller sulfonureider), 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 AVANDIA 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, hjärtklappning
- hunger.

Allvarlighetsgraden kan öka och leda till förvirring och medvetlöshet.

→ **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 AVANDIA 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 näthinnan 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 AVANDIA 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 AVANDIA längre än ett år. Vanligast är benbrott i fot, hand eller arm.

Vanlig biverkning

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

- bröstsmärta (angina)
- benbrott
- minskning av antalet blodkroppar (anemi)
- en liten ökning av kolesterolnivå, ökade blodfettnivåer
- viktökning, ökad aptit
- förstoppning
- svullnad (ödem) på grund av vätskeansamling.

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 leverenzymmer).

Mycket sällsynt biverkning

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

- allergiska reaktioner
- snabb och kraftig viktökning orsakad av vätskeansamling.

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 AVANDIA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter "EXP"
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Den aktiva substansen är rosiglitazon. AVANDIA filmdragerade tabletter (tabletter) finns i olika styrkor. Varje tablett innehåller 2 mg, 4 mg eller 8 mg rosiglitazon.

Övriga innehållsämnen är: natriumstärkelseglykolat (typ A), hypromellos, hypromellos 6cP, mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, titandioxid (E 171), makrogol 3000, glyceroltriacetat och röd järnoxid (E 172). 4 mg tabletten innehåller även renad talk och gul järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AVANDIA 2 mg tabletter är rosa och märkta "GSK" på ena sidan och "2" på den andra. Tabletterna är förpackade i tryckförpackning innehållande 56, 112, 168 eller 180 filmdragerade tabletter eller 56 filmdragerade tabletter i endosförpackning.

AVANDIA 4 mg tabletter är orange och är märkta "GSK" på ena sidan och "4" på den andra. Tabletterna är förpackade i tryckförpackning innehållande 7, 28, 56, 84, 90 eller 112 filmdragerade tabletter eller 56 filmdragerade tabletter i endosförpackning.

AVANDIA 8 mg tabletter är rödbruna och märkta "GSK" på ena sidan och "8" på den andra. Tabletterna är förpackade i tryckförpackning innehållande 7, 28, 84, 90 eller 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller tablettstyrkor att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tillverkare: Glaxo Wellcome Production, Z.I. Du Terras, 53100 Mayenne, Frankrike

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta 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

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)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>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA IV

ORSAKER TILL YTTERLIGARE EN FÖRNYELSE

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

ORSAKER TILL YTTERLIGARE EN FÖRNYELSE

Baserat på tillgängliga data anser CHMP att kvalitén, säkerheten och effekten av AVANDIA fortsätter att vara adekvat och tillräckligt bevisad och anser därför nytta/risk profilen för detta läkemedel fortsätter att vara fördelaktig men anser vidare att säkerhetsprofilen ska fortsätta undersökas noggrant på grund av följande skäl:

Användandet av rosiglitazon är associerat med flera kända biverkningar (PPAR γ vätskeretention inkluderande hjärtsvikt, vikt uppgång, anemi, makulaödem och benfrakturer) så väl som potentiella risker (leverbiverkningar, kardiell ischemi vid korttids behandling, långtids kardiovaskulära händelser, klinisk effekt av lipidförändringar och karcinogenicitet) som bör övervakas noggrant och rapporteras i årliga PSUR och inkluderas i Risk Management Plan.

Resultatet av flera kliniska studier väntas också bidra med fler svar avseende risken för benfrakturer och kardiovaskulär säkerhet.

På grund av säkerhetsprofilen för AVANDIA som kräver årlig rapportering av PSURar anser CHMP att innehavaren av godkännande för försäljning ska ansöka om ytterligare en förnyelse om 5 år baserat på farmakovigilansskäl.