

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDIA 2 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene rosiglitazone maleato equivalente a 2 mg di rosiglitazone.

### Eccipienti

Contiene lattosio (circa 108 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

### Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore rosa, con inciso "GSK" su un lato e "2" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rosiglitazone è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:

come **monoterapia**

- in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico, per i quali la terapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni od intolleranza

come **terapia orale duplice** in combinazione con

- metformina, in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- una sulfanilurea, solo nei pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una sulfanilurea in monoterapia, che presentano intolleranza alla metformina o nei quali l'uso di metformina sia controindicato

come **terapia orale tripla** in combinazione con

- metformina ed una sulfanilurea, in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice (vedere paragrafo 4.4).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'esperienza derivante da studi clinici con rosiglitazone è attualmente limitata a tre anni di trattamento. I benefici a lungo termine della terapia con rosiglitazone non sono stati dimostrati (vedere paragrafo 5.1).

La terapia con rosiglitazone inizia in genere con 4 mg/die. Tale dose può essere aumentata fino ad 8 mg/die dopo otto settimane qualora sia richiesto un maggior controllo glicemico. Nei pazienti che vengono trattati con rosiglitazone in associazione con una sulfanilurea, un aumento del rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela a seguito di un'anamnesi clinica accurata tesa a valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Rosigitazione può essere somministrato una o due volte al giorno.

Rosigitazione può essere assunto durante i pasti o lontano dai pasti.

#### Pazienti anziani

Non è richiesto alcun adattamento posologico negli anziani.

#### Pazienti con insufficienza renale

Nessun adattamento posologico è necessario nei pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato. Sono disponibili dati limitati in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e pertanto rosigitazione dovrebbe essere usato con cautela in tali pazienti.

#### Pazienti con insufficienza epatica

Rosigitazione non deve essere somministrato a pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

#### Bambini ed adolescenti

Non ci sono dati disponibili sull'uso di rosigitazione in pazienti di età inferiore a 10 anni. Vi sono dati limitati sull'uso di rosigitazione in monoterapia in bambini dai 10 ai 17 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). I dati disponibili non supportano l'efficacia nella popolazione pediatrica e pertanto tale impiego non è raccomandato.

### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di rosigitazione è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità nota a rosigitazione o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Insufficienza cardiaca o precedenti episodi di insufficienza cardiaca (NYHA classe I-IV)
- Compromissione della funzionalità epatica.

Rosigitazione è inoltre controindicato per l'uso in combinazione con insulina.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca**

I tiazolidindioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosigitazione può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli che ricevono una terapia di associazione con sulfanilurea, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. Rosigitazione deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

E' stata osservata una maggior incidenza di episodi di insufficienza cardiaca negli studi clinici quando rosigitazione è stato usato in combinazione con insulina. Pertanto rosigitazione è controindicato in combinazione con insulina.

Insufficienza cardiaca è stata inoltre segnalata con maggior frequenza in pazienti con precedenti episodi di insufficienza cardiaca, in pazienti anziani ed in pazienti con insufficienza renale di grado lieve o moderato. Poiché FANS e rosigitazione sono associati a ritenzione di liquidi, la loro contemporanea somministrazione potrebbe aumentare il rischio di edema.

### **Monitoraggio della funzionalità epatica**

Durante l'esperienza post-marketing si sono registrate rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosigitazione in pazienti con elevati valori degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite normale superiore). Pertanto, gli enzimi epatici devono essere controllati prima dell'inizio della terapia con rosigitazione in tutti i pazienti e controllati in seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. Il trattamento con rosigitazione non deve essere intrapreso in pazienti con un innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite normale superiore) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica. Se durante la terapia con rosigitazione i livelli di ALT aumentano di oltre 3 volte il limite normale superiore, i livelli di tale enzima epatico devono essere rivalutati non appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono oltre 3 volte il limite normale superiore, il trattamento deve essere interrotto. Gli enzimi epatici devono essere controllati nel caso in cui un paziente manifesti sintomi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di origine non nota, vomito, dolori addominali, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche. La decisione di mantenere il paziente in terapia con rosigitazione in attesa degli esami di laboratorio deve essere guidata dal giudizio clinico. Il trattamento con il farmaco deve essere interrotto in caso di ittero.

### **Disturbi oculari**

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosigitazione, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosigitazione ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

### **Aumento di peso**

Negli studi clinici con rosigitazione si è evidenziato aumento di peso corporeo correlato alla dose, pertanto il peso dei pazienti in trattamento deve essere attentamente controllato.

### **Anemia**

Il trattamento con rosigitazione è associato a riduzione, correlata alla dose, dei livelli di emoglobina. In pazienti con bassi livelli di emoglobina prima dell'inizio della terapia, esiste un più elevato rischio di anemia durante il trattamento con rosigitazione.

### **Ipoglicemia**

I pazienti trattati con rosigitazione in terapia orale duplice o tripla con una sulfanilurea possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose e può essere necessaria una riduzione nella dose della sulfanilurea.

### **Terapia orale tripla**

L'impiego di rosigitazione in terapia orale tripla, in associazione con metformina ed una sulfanilurea, può essere associato ad un aumentato rischio di ritenzione di liquidi ed insufficienza cardiaca, come anche ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di incrementare il controllo del paziente e può essere necessario modificare la dose della sulfanilurea. La decisione di iniziare la terapia orale tripla deve includere la valutazione di un eventuale passaggio al trattamento con insulina.

### **Patologie ossee**

In uno studio a lungo termine è stata osservata un'aumentata incidenza delle fratture ossee (piede, mano e braccia) nelle donne che assumono rosigitazione in monoterapia (vedere paragrafo 4.8.). Questo aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e si è mantenuto durante il corso dello studio. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosigitazione.

### **Altre avvertenze**

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosigitazione donne in premenopausa. Benché negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.3) sia stato osservato uno squilibrio ormonale, non è stato rilevato nessun significativo effetto indesiderato associato a disturbi mestruali. In conseguenza di un

miglioramento della sensibilità all'insulina, si può verificare una ripresa dell'ovulazione nelle pazienti anovulatorie a seguito della resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza e, se una paziente desidera una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.6).

Rosiglitazone deve essere usato con cautela in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Rosiglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di rosiglitazone nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia del diabete (vedere paragrafo 4.5).

Le compresse di AVANDIA contengono lattosio e quindi non devono essere somministrate a pazienti portatori di rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o il malassorbimento del glucosio-galattosio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone viene prevalentemente metabolizzato dall'isoenzima CYP2C8, mentre l'isoenzima CYP2C9 rappresenta soltanto una via metabolica secondaria.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, *Hypericum Perforatum*) possano anche influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono attese interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori dell'isoenzima CYP2C9.

La contemporanea somministrazione dei farmaci antidiabetici orali metformina, glibenclamide e acarbiosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con rosiglitazone. Una moderata assunzione di alcool con rosiglitazone non ha effetto sul controllo glicemico.

Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente significativa con digossina, con warfarin (substrato dell'isoenzima CYP2C9) con nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone (substrati dell'isoenzima CYP3A4), a seguito di somministrazione contemporanea di rosiglitazone.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Rosiglitazone non deve essere impiegato durante la gravidanza.

La presenza di rosiglitazone è stata rilevata nel latte degli animali da laboratorio. Non è noto se l'allattamento al seno comporti l'esposizione del bambino al farmaco. Pertanto rosiglitazone non deve essere somministrato a donne in allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

AVANDIA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Dati derivanti da studi clinici**

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosigitazione. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; e non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ .

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate nella popolazione aggregata di vari studi clinici equivalente ad oltre 5.000 pazienti trattati con rosigitazione. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosigitazione in monoterapia. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate per gravità decrescente.

**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da studi clinici**

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
anemia	Comune	Comune	Comune	Comune
leucopenia			Comune	
piastrinopenia			Comune	
granulocitopenia				Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
ipercolesterolemia <sup>1</sup>	Comune	Comune	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune		Comune	
iperlipemia	Comune	Comune	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune		Non comune	
ipoglicemia		Comune	Molto comune	Molto comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
capogiro*		Comune	Comune	
cefalea*				Comune
<b>Patologie cardiache</b>				
insufficienza cardiaca <sup>2</sup>			Comune	Comune
ischemia cardiaca <sup>3*</sup>	Comune	Comune	Comune	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
stipsi	Comune	Comune	Comune	Comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
fratture ossee <sup>4</sup>	Comune			
mialgia*				Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
edema	Comune	Comune	Molto comune	Molto comune

RSG - Rosiglitazone in monoterapia; RSG + MET - Rosiglitazone con metformina; RSG + SU - Rosiglitazone con sulfanilurea; RSG + MET + SU - Rosiglitazone con metformina e sulfanilurea

\*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

<sup>1</sup> E' stata riportata ipercolesterolemia fino al 5,3% dei pazienti trattati con rosiglitazone (monoterapia, terapia orale duplice o tripla). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

<sup>2</sup> Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosiglitazone veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfanilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosiglitazone rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nel corso di terapia orale triplice è stata dell'1,4 % nello studio principale in doppio cieco rispetto allo 0,4 % di metformina più sulfanilurea in duplice terapia.

L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosiglitazone aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1 % della terapia con sola insulina. Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, uno studio controllato con placebo della durata di un anno ha dimostrato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto al 3,5 % dei pazienti trattati con placebo.

<sup>3</sup> In un'analisi retrospettiva dei dati derivati dall'insieme degli studi clinici, l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosiglitazone, 1,99 % rispetto a 1,51 % dei trattamenti di confronto [Hazard ratio 1,31 (intervallo di confidenza al 95 %: 1,01 – 1,70)]. In un ampio studio osservazionale dove i pazienti erano ben bilanciati al basale, l'incidenza dell'endpoint composito di infarto del miocardio e rivascolarizzazione coronarica è stata di 17,46 eventi per 1000 anni paziente nei regimi di trattamento contenenti rosiglitazone e di 17,57 eventi per 1000 anni paziente nei regimi di trattamento contenenti altri farmaci antidiabetici [Hazard ratio 0,93 (intervallo di confidenza al 95 %: 0,80 – 1,10)].

<sup>4</sup> In uno studio randomizzato a lungo termine in monoterapia (da 4 a 6 anni) su pazienti con diagnosi recente di diabete mellito tipo 2, è stata notata un' aumentata incidenza di fratture ossee dopo il primo anno di trattamento in donne che assumevano rosiglitazone (9,3%, 2,7 pazienti su 100 anni paziente) vs metformina (5,1%, 1,5 pazienti su 100 anni paziente) o gliburide/glibenclamide (3,5%, 1,3 pazienti su 100 anni paziente). Questo aumento del rischio si è mantenuto durante il corso dello studio. La maggior parte delle fratture in donne che hanno ricevuto rosiglitazone riguardava piede, mano e braccio

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosiglitazone, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi relativi al sistema epato-biliare è stata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

#### **Dati successivi all'immissione in commercio.**

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosiglitazone. Le frequenze sono definite come: rare  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  e molto rare  $< 1/10.000$  inclusi casi isolati.

**Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio.**

<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
<b>Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)</b>	
reazione anafilattica	Molto raro
<b>Patologie dell'occhio</b>	
edema maculare	Raro
<b>Patologie cardiache</b>	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici <sup>5</sup>	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)</b>	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

<sup>5</sup> Sono stati riportati rari casi di aumento degli enzimi epatici e disfunzione epatocellulare. In casi molto rari l'esito è stato fatale.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Riguardo al sovradosaggio nell'uomo, è disponibile un limitato numero di dati. Negli studi clinici sui volontari, rosigitazione è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è stato ben tollerato.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un appropriato trattamento di supporto, in funzione dello stato clinico del paziente. Rosigitazione ha un elevato legame proteico e quindi non viene eliminato per emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipoglicemizzanti orali, tiazolidindioni; Codice ATC: A10 BG 02**

Rosigitazione è un selettivo e potente agonista del recettore nucleare PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci antidiabetici della classe dei tiazolidindioni. Rosigitazione riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato.

#### **Dati preclinici**

L'attività anti-iperglicemizzante di rosigitazione è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosigitazione ha preservato la funzionalità delle cellule  $\beta$ , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosigitazione non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR $\gamma$  umano solubile, ha mostrato una

potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

### **Dati clinici**

L'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato con la riduzione della glicemia sia a digiuno che post-prandiale.

Rosiglitazone è associato ad un aumento di peso corporeo. Studi indirizzati ad esplorare il meccanismo di funzionamento del farmaco hanno dimostrato che l'aumento di peso era dovuto principalmente ad aumento del grasso sottocutaneo, con riduzione sia di quello viscerale che di quello intra-epatico.

In accordo con il meccanismo d'azione, rosiglitazone ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule  $\beta$  pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato a significative diminuzioni degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia orale duplice di rosiglitazone con una sulfanilurea o con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Il più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

A 18 mesi, in uno studio di confronto a lungo termine tuttora in corso, rosiglitazone in terapia orale duplice con metformina o una sulfanilurea è risultato essere non inferiore alla associazione sulfanilurea più metformina nel ridurre l'HbA1c.

Uno studio clinico controllato (rosiglitazone fino a 8 mg al giorno verso metformina fino a 2000 mg al giorno) della durata di 24 settimane è stato effettuato in 197 bambini/adolescenti (10-17 anni) con diabete di tipo 2. Il miglioramento del valore di HbA1c rispetto ai valori basali è risultato statisticamente significativo solo nel gruppo trattato con metformina. Rosiglitazone non ha dimostrato la non-inferiorità a metformina. In seguito a trattamento con rosiglitazone, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto a pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

Non sono disponibili studi completati che valutano gli effetti sulla funzionalità cardiovascolare a lungo termine in pazienti trattati con rosiglitazone.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 ora dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della  $C_{max}$  (circa 20 fino a 28%) e un ritardo della  $t_{max}$  (circa 1,75 ore) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

## **Distribuzione**

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 litri nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

## **Metabolismo**

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non può essere escluso che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non costituisce motivo di preoccupazione riguardo a particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da compromissione renale di grado lieve o moderato.

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Poiché non c'è una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, la probabilità di significative interazioni farmacocinetiche con sostanze metabolizzate da questi enzimi del citocromo P450 è bassa. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 (IC<sub>50</sub> 18 µM) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 50 µM) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

## **Eliminazione**

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è attorno ai 3 l/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 ore. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inaspettato accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. Esso viene escreto principalmente per via urinaria, essendo i due terzi circa della dose eliminati attraverso questa via, mentre l'eliminazione fecale rende conto di circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 ore, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

## **Popolazioni speciali**

Sesso: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone.

Bambini ed adolescenti: un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 96 pazienti pediatriche tra 10 e 18 anni e di peso tra 35 e 178 kg è risultata suggestiva di un valore medio di CL/F simile nei bambini e negli adulti. La CL/F individuale nella popolazione pediatrica è risultata compresa nello stesso intervallo di valori individuali degli adulti. La CL/F sembra essere indipendente dall'età ma aumenta con il peso nella popolazione pediatrica.

Compromissione della funzionalità epatica: in pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh B), la C<sub>max</sub> e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente.

Insufficienza renale: Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosiglitazone in pazienti con compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale, in dialisi cronica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Eventi avversi di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati inoltre aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidindioni.

Negli studi tossicologici sulla funzione riproduttiva, la somministrazione di rosiglitazone a ratti durante le fasi intermedia ed avanzata della gestazione è stata associata a morte fetale e ritardo dello sviluppo fetale. Sempre nell'animale, rosiglitazone inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosiglitazone ad una dose ben 200 volte superiore alla dose farmacologicamente attiva ha aumentato la possibilità di insorgenza di tumore al colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosiglitazone ha provocato differenziazione e reversione delle alterazioni in senso mutageno in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosiglitazone non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non è stata osservata alcuna evidenza di tumori al colon negli studi di cancerogenesi di rosiglitazone in due specie di roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Sodio amido glicolato (Tipo A)  
ipromellosa  
cellulosa microcristallina  
lattosio monoidrato  
magnesio stearato.

#### **Film di rivestimento (Opadry rosa OY-L-24802):**

Ipromellosa 6cP  
Titanio diossido E171  
Macrogol 3000  
Lattosio monoidrato  
Glicerolo triacetato  
Ossido di ferro rosso E172.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister opaco (PVC/alluminio). 56, 112, 168 o 180 compresse rivestite con film o 56 compresse rivestite con film, confezione da dosi singole.  
Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito.

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 11 Luglio 2000.  
Data dell'ultimo rinnovo: 11 Luglio 2005.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDIA 4 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene rosiglitazone maleato equivalente a 4 mg di rosiglitazone.

### Eccipienti

Contiene lattosio (circa 105 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

### Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore arancio, con inciso "GSK" su un lato e "4" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rosiglitazone è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:

come **monoterapia**

- in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico, per i quali la terapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni od intolleranza

come **terapia orale duplice** in combinazione con

- metformina, in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- una sulfanilurea, solo nei pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una sulfanilurea in monoterapia, che presentano intolleranza alla metformina o nei quali l'uso di metformina sia controindicato

come **terapia orale tripla** in combinazione con

- metformina ed una sulfanilurea, in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice (vedere paragrafo 4.4).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'esperienza derivante da studi clinici con rosiglitazone è attualmente limitata a tre anni di trattamento. I benefici a lungo termine della terapia con rosiglitazone non sono stati dimostrati (vedere paragrafo 5.1).

La terapia con rosiglitazone inizia in genere con 4 mg/die. Tale dose può essere aumentata fino ad 8 mg/die dopo otto settimane qualora sia richiesto un maggior controllo glicemico. Nei pazienti che vengono trattati con rosiglitazone in associazione con una sulfanilurea, un aumento del rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela a seguito di un'anamnesi clinica accurata tesa a valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Rosiglitazone può essere somministrato una o due volte al giorno.

Rosiglitazone può essere assunto durante i pasti o lontano dai pasti.

#### Pazienti anziani

Non è richiesto alcun adattamento posologico negli anziani.

#### Pazienti con insufficienza renale

Nessun adattamento posologico è necessario nei pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato. Sono disponibili dati limitati in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e pertanto rosiglitazone dovrebbe essere usato con cautela in tali pazienti.

#### Pazienti con insufficienza epatica

Rosiglitazone non deve essere somministrato a pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

#### Bambini ed adolescenti

Non ci sono dati disponibili sull'uso di rosiglitazone in pazienti di età inferiore a 10 anni. Vi sono dati limitati sull'uso di rosiglitazone in monoterapia in bambini dai 10 ai 17 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). I dati disponibili non supportano l'efficacia nella popolazione pediatrica e pertanto tale impiego non è raccomandato.

### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di rosiglitazone è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità nota a rosiglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Insufficienza cardiaca o precedenti episodi di insufficienza cardiaca (NYHA classe I-IV),
- Compromissione della funzionalità epatica.

Rosiglitazone è inoltre controindicato per l'uso in combinazione con insulina.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca**

I tiazolidindioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosiglitazone può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli che ricevono una terapia di associazione con sulfanilurea, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. Rosiglitazone deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

E' stata osservata una maggior incidenza di episodi di insufficienza cardiaca negli studi clinici quando rosiglitazone è stato usato in combinazione con insulina. Pertanto rosiglitazone è controindicato in combinazione con insulina. Insufficienza cardiaca è stata inoltre segnalata con maggior frequenza in pazienti con precedenti episodi di insufficienza cardiaca, in pazienti anziani ed in pazienti con insufficienza renale di grado lieve o moderato. Poiché FANS e rosiglitazone sono associati a ritenzione di liquidi, la loro contemporanea somministrazione potrebbe aumentare il rischio di edema.

#### **Monitoraggio della funzionalità epatica**

Durante l'esperienza post-marketing si sono registrate rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosiglitazone in pazienti con elevati valori degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite normale superiore). Pertanto, gli enzimi epatici devono essere controllati prima dell'inizio della terapia con rosiglitazone in tutti i pazienti e controllati in

seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. Il trattamento con rosiglitazone non deve essere intrapreso in pazienti con un innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite normale superiore) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica. Se durante la terapia con rosiglitazone i livelli di ALT aumentano di oltre 3 volte il limite normale superiore, i livelli di tale enzima epatico devono essere rivalutati non appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono oltre 3 volte il limite normale superiore, il trattamento deve essere interrotto. Gli enzimi epatici devono essere controllati nel caso in cui un paziente manifesti sintomi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di origine non nota, vomito, dolori addominali, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche. La decisione di mantenere il paziente in terapia con rosiglitazone in attesa degli esami di laboratorio deve essere guidata dal giudizio clinico. Il trattamento con il farmaco deve essere interrotto in caso di ittero.

### **Disturbi oculari**

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosiglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosiglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

### **Aumento di peso**

Negli studi clinici con rosiglitazone si è evidenziato aumento di peso corporeo correlato alla dose, pertanto il peso dei pazienti in trattamento deve essere attentamente controllato.

### **Anemia**

Il trattamento con rosiglitazone è associato a riduzione, correlata alla dose, dei livelli di emoglobina. In pazienti con bassi livelli di emoglobina prima dell'inizio della terapia, esiste un più elevato rischio di anemia durante il trattamento con rosiglitazone.

### **Ipoglicemia**

I pazienti trattati con rosiglitazone in terapia orale duplice o tripla con una sulfanilurea possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose e può essere necessaria una riduzione nella dose della sulfanilurea.

### **Terapia orale tripla**

L'impiego di rosiglitazone in terapia orale tripla, in associazione con metformina ed una sulfanilurea, può essere associato ad un aumentato rischio di ritenzione di liquidi ed insufficienza cardiaca, come anche ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di incrementare il controllo del paziente e può essere necessario modificare la dose della sulfanilurea. La decisione di iniziare la terapia orale tripla deve includere la valutazione di un eventuale passaggio al trattamento con insulina.

### **Patologie ossee**

In uno studio a lungo termine è stata osservata un'aumentata incidenza delle fratture ossee (piede, mano e braccia) nelle donne che assumono rosiglitazone in monoterapia (vedere paragrafo 4.8.). Questo aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e si è mantenuto durante il corso dello studio. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosiglitazone.

### **Altre avvertenze**

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosiglitazone donne in premenopausa. Benché negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.3) sia stato osservato uno squilibrio ormonale, non è stato rilevato nessun significativo effetto indesiderato associato a disturbi mestruali. In conseguenza di un miglioramento della sensibilità all'insulina, si può verificare una ripresa dell'ovulazione nelle pazienti anovulatorie a seguito della resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza e, se una paziente desidera una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.6).

Rosiglitazone deve essere usato con cautela in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Rosiglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di rosiglitazone nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia del diabete (vedere paragrafo 4.5).

Le compresse di AVANDIA contengono lattosio e quindi non devono essere somministrate a pazienti portatori di rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o il malassorbimento del glucosio-galattosio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone viene prevalentemente metabolizzato dall'isoenzima CYP2C8, mentre l'isoenzima CYP2C9 rappresenta soltanto una via metabolica secondaria.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, Hypericum Perforatum) possano anche influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono attese interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori dell'isoenzima CYP2C9.

La contemporanea somministrazione dei farmaci antidiabetici orali metformina, glibenclamide e acarbiosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con rosiglitazone. Una moderata assunzione di alcool con rosiglitazone non ha effetto sul controllo glicemico.

Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente significativa con digossina, con warfarin (substrato dell'isoenzima CYP2C9), con nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone (substrati dell'isoenzima CYP3A4), a seguito di somministrazione contemporanea di rosiglitazone.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Rosiglitazone non deve essere impiegato durante la gravidanza.

La presenza di rosiglitazone è stata rilevata nel latte degli animali da laboratorio. Non è noto se l'allattamento al seno comporti l'esposizione del bambino al farmaco. Pertanto rosiglitazone non deve essere somministrato a donne in allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

AVANDIA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Dati derivanti da studi clinici

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosigitazione. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; e non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ .

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate nella popolazione aggregata di vari studi clinici equivalente ad oltre 5.000 pazienti trattati con rosigitazione. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosigitazione in monoterapia. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate per gravità decrescente.

**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da studi clinici**

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
anemia	Comune	Comune	Comune	Comune
leucopenia			Comune	
piastrinopenia			Comune	
granulocitopenia				Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
ipercolesterolemia <sup>1</sup>	Comune	Comune	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune		Comune	
iperlipemia	Comune	Comune	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune		Non comune	
ipoglicemia		Comune	Molto comune	Molto comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
capogiro*		Comune	Comune	
cefalea*				Comune
<b>Patologie cardiache</b>				
insufficienza cardiaca <sup>2</sup>			Comune	Comune
ischemia cardiaca <sup>3*</sup>	Comune	Comune	Comune	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
stipsi	Comune	Comune	Comune	Comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
fratture ossee <sup>4</sup>	Comune			
mialgia*				Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
edema	Comune	Comune	Molto comune	Molto comune

RSG - Rosiglitazone in monoterapia; RSG + MET - Rosiglitazone con metformina; RSG + SU - Rosiglitazone con sulfanilurea; RSG + MET + SU - Rosiglitazone con metformina e sulfanilurea

\*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

<sup>1</sup> E' stata riportata ipercolesterolemia fino al 5,3% dei pazienti trattati con rosiglitazone (monoterapia, terapia orale duplice o tripla). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

<sup>2</sup> Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosiglitazone veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfanilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosiglitazone rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nel corso di terapia orale triplice è stata dell'1,4 % nello studio principale in doppio cieco rispetto allo 0,4 % di metformina più sulfanilurea in duplice terapia.

L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosiglitazone aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1 % della terapia con sola insulina. Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, uno studio controllato con placebo della durata di un anno ha dimostrato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto al 3,5% dei pazienti trattati con placebo.

<sup>3</sup> In un'analisi retrospettiva dei dati derivati dall'insieme degli studi clinici, l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosiglitazone, 1,99 % rispetto a 1,51% dei trattamenti di confronto [Hazard ratio 1,31 (intervallo di confidenza al 95%: 1,01 – 1,70)]. In un ampio studio osservazionale dove i pazienti erano ben bilanciati al basale, l'incidenza dell'endpoint composito di infarto del miocardio e rivascolarizzazione coronarica è stata di 17,46 eventi per 1000 anni paziente nei regimi di trattamento contenenti rosiglitazone e di 17,57 eventi per 1000 anni paziente nei regimi di trattamento contenenti altri farmaci antidiabetici [Hazard ratio 0,93 (intervallo di confidenza al 95 %: 0,80 – 1,10)].

<sup>4</sup> In uno studio randomizzato a lungo termine in monoterapia (da 4 a 6 anni) su pazienti con diagnosi recente di diabete mellito tipo 2, è stata notata un' aumentata incidenza di fratture ossee dopo il primo anno di trattamento in donne che assumevano rosiglitazone (9,3%, 2,7 pazienti su 100 anni paziente) vs metformina (5,1%, 1,5 pazienti su 100 anni paziente) o gliburide/glibenclamide (3,5%, 1,3 pazienti su 100 anni paziente). Questo aumento del rischio si è mantenuto durante il corso dello studio. La maggior parte delle fratture in donne che hanno ricevuto rosiglitazone riguardava piede, mano e braccio

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosiglitazone, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi relativi al sistema epato-biliare è stata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

#### **Dati successivi all'immissione in commercio.**

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosiglitazone. Le frequenze sono definite come: rare  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  e molto rare  $< 1/10.000$  inclusi casi isolati.

**Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio.**

<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
<b>Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)</b>	
reazione anafilattica	Molto raro
<b>Patologie dell'occhio</b>	
edema maculare	Raro
<b>Patologie cardiache</b>	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici <sup>5</sup>	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)</b>	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

<sup>5</sup> Sono stati riportati rari casi di aumento degli enzimi epatici e disfunzione epatocellulare. In casi molto rari l'esito è stato fatale.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Riguardo al sovradosaggio nell'uomo, è disponibile un limitato numero di dati. Negli studi clinici sui volontari, rosigitazione è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è stato ben tollerato.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un appropriato trattamento di supporto, in funzione dello stato clinico del paziente. Rosigitazione ha un elevato legame proteico e quindi non viene eliminato per emodialisi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipoglicemizzanti orali; tiazolidindioni; Codice ATC: A10 BG 02**

Rosigitazione è un selettivo e potente agonista del recettore nucleare PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci antidiabetici della classe dei tiazolidindioni. Rosigitazione riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato.

#### **Dati preclinici**

L'attività anti-iperglicemizzante di rosigitazione è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosigitazione ha preservato la funzionalità delle cellule  $\beta$ , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosigitazione non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale

metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR $\gamma$  umano solubile, ha mostrato una potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

### **Dati clinici**

L'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato con la riduzione della glicemia sia a digiuno che post-prandiale.

Rosiglitazone è associato ad un aumento di peso corporeo. Studi indirizzati ad esplorare il meccanismo di funzionamento del farmaco hanno dimostrato che l'aumento di peso era dovuto principalmente ad aumento del grasso sottocutaneo, con riduzione sia di quello viscerale che di quello intra-epatico.

In accordo con il meccanismo d'azione, rosiglitazone ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule  $\beta$  pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato a significative diminuzioni degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia orale duplice di rosiglitazone con una sulfanilurea o con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Il più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

A 18 mesi, in uno studio di confronto a lungo termine tuttora in corso, rosiglitazone in terapia orale duplice con metformina o una sulfanilurea è risultato essere non inferiore alla associazione sulfanilurea più metformina nel ridurre l'HbA1c.

Uno studio clinico controllato (rosiglitazone fino a 8 mg al giorno verso metformina fino a 2000 mg al giorno) della durata di 24 settimane è stato effettuato in 197 bambini/adolescenti (10-17 anni) con diabete di tipo 2. Il miglioramento del valore di HbA1c rispetto ai valori basali è risultato statisticamente significativo solo nel gruppo trattato con metformina. Rosiglitazone non ha dimostrato la non-inferiorità a metformina. In seguito a trattamento con rosiglitazone, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto a pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

Non sono disponibili studi completati che valutano gli effetti sulla funzionalità cardiovascolare a lungo termine in pazienti trattati con rosiglitazone.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 ora dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della  $C_{max}$  (circa 20 fino a 28%) e un ritardo della  $t_{max}$  (circa 1,75 ore) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

## **Distribuzione**

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 litri nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

## **Metabolismo**

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non può essere escluso che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non costituisce motivo di preoccupazione riguardo a particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da compromissione renale di grado lieve o moderato.

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Poiché non c'è una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, la probabilità di significative interazioni farmacocinetiche con sostanze metabolizzate da questi enzimi del citocromo P450 è bassa. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 (IC<sub>50</sub> 18 µM) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 50 µM) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

## **Eliminazione**

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è attorno ai 3 l/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 ore. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inaspettato accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. Esso viene escreto principalmente per via urinaria, essendo i due terzi circa della dose eliminati attraverso questa via, mentre l'eliminazione fecale rende conto di circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 ore, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

## **Popolazioni speciali**

Sesso: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone.

Bambini ed adolescenti: un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 96 pazienti pediatriche tra 10 e 18 anni e di peso tra 35 e 178 kg è risultata suggestiva di un valore medio di CL/F simile nei bambini e negli adulti. La CL/F individuale nella popolazione pediatrica è risultata compresa nello stesso intervallo di valori individuali degli adulti. La CL/F sembra essere indipendente dall'età ma aumenta con il peso nella popolazione pediatrica.

Compromissione della funzionalità epatica: in pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh B), la C<sub>max</sub> e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente.

Insufficienza renale: Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosigitazione in pazienti con compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale, in dialisi cronica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Eventi avversi di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati inoltre aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidindioni.

Negli studi tossicologici sulla funzione riproduttiva, la somministrazione di rosigitazione a ratti durante le fasi intermedia ed avanzata della gestazione è stata associata a morte fetale e ritardo dello sviluppo fetale. Sempre nell'animale, rosigitazione inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosigitazione ad una dose ben 200 volte superiore alla dose farmacologicamente attiva ha aumentato la possibilità di insorgenza di tumore al colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosigitazione ha provocato differenziazione e reversione delle alterazioni in senso mutageno in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosigitazione non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non è stata osservata alcuna evidenza di tumori al colon negli studi di cancerogenesi di rosigitazione in due specie di roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Sodio amido glicolato (Tipo A)  
ipromellosa  
cellulosa microcristallina  
lattosio monoidrato  
magnesio stearato.

#### **Film di rivestimento (Opadry rosa OY-L-23028):**

Ipromellosa 6cP  
Titanio diossido E171  
Macrogol 3000  
Lattosio monoidrato  
Glicerolo triacetato  
Ossido di ferro giallo E172  
Ossido di ferro rosso E172  
Talco purificato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister opaco (PVC/alluminio) 7, 28, 56, 84, 90 o 112 compresse rivestite con film, o 56 compresse rivestite con film, confezione da dosi singole.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito.

### **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 11 Luglio 2000.

Data dell'ultimo rinnovo: 11 Luglio 2005.

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVANDIA 8 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene rosiglitazone maleato equivalente a 8 mg di rosiglitazone.

### Eccipienti

Contiene lattosio (circa 209 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

### Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore rosso-bruno, con inciso "GSK" su un lato e "8" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rosiglitazone è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:

come **monoterapia**

- in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico, per i quali la terapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni od intolleranza

come **terapia orale duplice** in combinazione con

- metformina, in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- una sulfanilurea, solo nei pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una sulfanilurea in monoterapia, che presentano intolleranza alla metformina o nei quali l'uso di metformina sia controindicato

come **terapia orale tripla** in combinazione con

- metformina ed una sulfanilurea, in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice (vedere paragrafo 4.4).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'esperienza derivante da studi clinici con rosiglitazone è attualmente limitata a tre anni di trattamento. I benefici a lungo termine della terapia con rosiglitazone non sono stati dimostrati (vedere paragrafo 5.1).

La terapia con rosiglitazone inizia in genere con 4 mg/die. Tale dose può essere aumentata fino ad 8 mg/die dopo otto settimane qualora sia richiesto un maggior controllo glicemico. Nei pazienti che vengono trattati con rosiglitazone in associazione con una sulfanilurea, un aumento del rosiglitazone a 8 mg/die deve essere intrapreso con cautela a seguito di un'anamnesi clinica accurata tesa a valutare il rischio del paziente di sviluppare reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Rosigitazione può essere somministrato una o due volte al giorno.

Rosigitazione può essere assunto durante i pasti o lontano dai pasti.

#### Pazienti anziani

Non è richiesto alcun adattamento posologico negli anziani.

#### Pazienti con insufficienza renale

Nessun adattamento posologico è necessario nei pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato. Sono disponibili dati limitati in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e pertanto rosigitazione dovrebbe essere usato con cautela in tali pazienti.

#### Pazienti con insufficienza epatica

Rosigitazione non deve essere somministrato a pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

#### Bambini ed adolescenti

Non ci sono dati disponibili sull'uso di rosigitazione in pazienti di età inferiore a 10 anni. Vi sono dati limitati sull'uso di rosigitazione in monoterapia in bambini dai 10 ai 17 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). I dati disponibili non supportano l'efficacia nella popolazione pediatrica e pertanto tale impiego non è raccomandato.

### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di rosigitazione è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità nota a rosigitazione o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Insufficienza cardiaca o precedenti episodi di insufficienza cardiaca (NYHA classe I-IV),
- Compromissione della funzionalità epatica.

Rosigitazione è inoltre controindicato per l'uso in combinazione con insulina.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca**

I tiazolidindioni possono causare ritenzione di liquidi che può aggravare o scatenare la comparsa di segni o sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Rosigitazione può causare ritenzione di liquidi in modo dose-dipendente. Il possibile contributo dato dalla ritenzione di liquidi all'aumento di peso deve essere verificato caso per caso poiché, molto raramente, è stato segnalato un aumento di peso rapido ed eccessivo come segnale di ritenzione di liquidi. Tutti i pazienti, in particolare quelli che ricevono una terapia di associazione con sulfanilurea, quelli a rischio di scompenso cardiaco e quelli con ridotta riserva cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi, inclusi l'aumento di peso e l'insufficienza cardiaca. Rosigitazione deve essere interrotto qualora si manifesti un qualsiasi deterioramento della funzione cardiaca.

E' stata osservata una maggior incidenza di episodi di insufficienza cardiaca negli studi clinici quando rosigitazione è stato usato in combinazione con insulina. Pertanto rosigitazione è controindicato in combinazione con insulina.

Insufficienza cardiaca è stata inoltre segnalata con maggior frequenza in pazienti con precedenti episodi di insufficienza cardiaca, in pazienti anziani ed in pazienti con insufficienza renale di grado lieve o moderato. Poiché FANS e rosigitazione sono associati a ritenzione di liquidi, la loro contemporanea somministrazione potrebbe aumentare il rischio di edema.

#### **Monitoraggio della funzionalità epatica**

Durante l'esperienza post-marketing si sono registrate rare segnalazioni di disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Esiste una esperienza limitata con rosigitazione in pazienti con elevati valori

degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite normale superiore). Pertanto, gli enzimi epatici devono essere controllati prima dell'inizio della terapia con rosiglitazone in tutti i pazienti e controllati in seguito di volta in volta in base al giudizio clinico. Il trattamento con rosiglitazone non deve essere intrapreso in pazienti con un innalzamento basale dei livelli degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite normale superiore) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica. Se durante la terapia con rosiglitazone i livelli di ALT aumentano di oltre 3 volte il limite normale superiore, i livelli di tale enzima epatico devono essere rivalutati non appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono oltre 3 volte il limite normale superiore, il trattamento deve essere interrotto. Gli enzimi epatici devono essere controllati nel caso in cui un paziente manifesti sintomi di disfunzione epatica, che possono includere nausea di origine non nota, vomito, dolori addominali, affaticamento, anoressia e/o urine ipercromiche. La decisione di mantenere il paziente in terapia con rosiglitazone in attesa degli esami di laboratorio deve essere guidata dal giudizio clinico. Il trattamento con il farmaco deve essere interrotto in caso di ittero.

### **Disturbi oculari**

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso rosiglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra rosiglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

### **Aumento di peso**

Negli studi clinici con rosiglitazone si è evidenziato aumento di peso corporeo correlato alla dose, pertanto il peso dei pazienti in trattamento deve essere attentamente controllato.

### **Anemia**

Il trattamento con rosiglitazone è associato a riduzione correlata alla dose dei livelli di emoglobina. In pazienti con bassi livelli di emoglobina prima dell'inizio della terapia, esiste un più elevato rischio di anemia durante il trattamento con rosiglitazone.

### **Ipoglicemia**

I pazienti trattati con rosiglitazone in terapia orale duplice o tripla con una sulfanilurea possono essere a rischio di ipoglicemia correlata alla dose e può essere necessaria una riduzione nella dose della sulfanilurea.

### **Terapia orale tripla**

L'impiego di rosiglitazone in terapia orale tripla, in associazione con metformina ed una sulfanilurea, può essere associato ad un aumentato rischio di ritenzione di liquidi ed insufficienza cardiaca, come anche ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di incrementare il controllo del paziente e può essere necessario modificare la dose della sulfanilurea. La decisione di iniziare la terapia orale tripla deve includere la valutazione di un eventuale passaggio al trattamento con insulina.

### **Patologie ossee**

In uno studio a lungo termine è stata osservata un'aumentata incidenza delle fratture ossee (piede, mano e braccia) nelle donne che assumono rosiglitazone in monoterapia (vedere paragrafo 4.8.). Questo aumento dell'incidenza è stato notato dopo il primo anno di trattamento e si è mantenuto durante il corso dello studio. Il rischio di frattura va tenuto in considerazione nel trattamento dei pazienti, specialmente di sesso femminile, trattati con rosiglitazone.

### **Altre avvertenze**

Durante gli studi clinici sono state trattate con rosiglitazone donne in premenopausa. Benché negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.3) sia stato osservato uno squilibrio ormonale, non è stato rilevato nessun significativo effetto indesiderato associato a disturbi mestruali. In conseguenza di un miglioramento della sensibilità all'insulina, si può verificare una ripresa dell'ovulazione nelle pazienti anovulatorie a seguito della resistenza all'insulina. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio

di gravidanza e, se una paziente desidera una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.6).

Rosiglitazone deve essere usato con cautela in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Rosiglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) dell'isoenzima CYP2C8. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Va preso in considerazione un aggiustamento della dose di rosiglitazone nell'ambito della posologia raccomandata o una modifica della terapia del diabete (vedere paragrafo 4.5).

Le compresse di AVANDIA contengono lattosio e quindi non devono essere somministrate a pazienti portatori di rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o il malassorbimento del glucosio-galattosio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone viene prevalentemente metabolizzato dall'isoenzima CYP2C8, mentre l'isoenzima CYP2C9 rappresenta soltanto una via metabolica secondaria.

La co-somministrazione di rosiglitazone con gemfibrozil (un inibitore del CYP2C8) ha comportato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Poiché esiste una possibilità di aumentato rischio di reazioni avverse correlate alla dose, può rendersi necessaria una diminuzione della dose. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di rosiglitazone con rifampicina (un induttore del CYP2C8) ha comportato una riduzione del 66% delle concentrazioni plasmatiche di rosiglitazone. Non si può escludere che altri induttori (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, *Hypericum Perforatum*) possano anche influenzare l'esposizione al rosiglitazone. Può essere necessario incrementare la dose di rosiglitazone. Un attento controllo della glicemia deve essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono attese interazioni clinicamente significative con substrati o inibitori dell'isoenzima CYP2C9.

La contemporanea somministrazione dei farmaci antidiabetici orali metformina, glibenclamide e acarbiosio non ha dato luogo ad alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con rosiglitazone. Una moderata assunzione di alcool con rosiglitazone non ha effetto sul controllo glicemico.

Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente significativa con digossina, con warfarin (substrato dell'isoenzima CYP2C9), con nifedipina, etinilestradiolo o noretindrone (substrati dell'isoenzima CYP3A4), a seguito di somministrazione contemporanea di rosiglitazone.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Rosiglitazone non deve essere impiegato durante la gravidanza.

La presenza di rosiglitazone è stata rilevata nel latte degli animali da laboratorio. Non è noto se l'allattamento al seno comporti l'esposizione del bambino al farmaco. Pertanto rosiglitazone non deve essere somministrato a donne in allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

AVANDIA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Dati derivanti da studi clinici**

Sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta, le reazioni avverse per ogni regime di trattamento. Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di rosigitazione. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusa la durata variabile dello studio, le condizioni preesistenti e le condizioni di base del paziente. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate sulla base dell'esperienza con gli studi clinici possono non rispecchiare la frequenza delle reazioni avverse che si verificano nella normale pratica clinica. Le frequenze sono definite come segue: molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; e non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ .

La tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate nella popolazione aggregata di vari studi clinici equivalente ad oltre 5.000 pazienti trattati con rosigitazione. Nella tabella all'interno di ciascuna classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono presentate per frequenza decrescente per il regime terapeutico con rosigitazione in monoterapia. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate per gravità decrescente.

**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate da studi clinici**

Reazioni avverse	Frequenza delle reazioni avverse in base al regime di trattamento			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
anemia	Comune	Comune	Comune	Comune
leucopenia			Comune	
piastrinopenia			Comune	
granulocitopenia				Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
ipercolesterolemia <sup>1</sup>	Comune	Comune	Comune	Comune
ipertrigliceridemia	Comune		Comune	
iperlipemia	Comune	Comune	Comune	Comune
aumento di peso	Comune	Comune	Comune	Comune
aumento dell'appetito	Comune		Non comune	
ipoglicemia		Comune	Molto comune	Molto comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
capogiro*		Comune	Comune	
cefalea*				Comune
<b>Patologie cardiache</b>				
insufficienza cardiaca <sup>2</sup>			Comune	Comune
ischemia cardiaca <sup>3*</sup>	Comune	Comune	Comune	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
stipsi	Comune	Comune	Comune	Comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
fratture ossee <sup>4</sup>	Comune			
mialgia*				Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
edema	Comune	Comune	Molto comune	Molto comune

RSG - Rosiglitazone in monoterapia; RSG + MET - Rosiglitazone con metformina; RSG + SU - Rosiglitazone con sulfanilurea; RSG + MET + SU - Rosiglitazone con metformina e sulfanilurea

\*La categoria di frequenza per l'incidenza naturale di questi eventi, ricavata dai dati degli studi clinici riferiti al gruppo trattato con placebo, è 'comune'.

<sup>1</sup> E' stata riportata ipercolesterolemia fino al 5,3% dei pazienti trattati con rosiglitazone (monoterapia, terapia orale duplice o tripla). Gli elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un aumento sia delle LDLc che delle HDLc, ma il rapporto colesterolo totale:HDLc rimaneva immutato o migliorava in studi di lunga durata. Complessivamente, questi aumenti erano generalmente da lievi a moderati e non richiedevano un'interruzione del trattamento.

<sup>2</sup> Un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco è stato osservato quando rosiglitazone veniva aggiunto a regimi di trattamento contenenti una sulfanilurea (sia in duplice che in triplice terapia) e risultava superiore con la dose giornaliera totale di 8 mg di rosiglitazone rispetto a quella di 4 mg. L'incidenza di scompenso cardiaco nel corso di terapia orale triplice è stata dell'1,4 % nello studio principale in doppio cieco rispetto allo 0,4% di metformina più sulfanilurea in duplice terapia.

L'incidenza di scompenso cardiaco nell'associazione con insulina (rosiglitazone aggiunto alla terapia consolidata con insulina) è stata del 2,4 % rispetto all'1,1 % della terapia con sola insulina. Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio di classe I-II secondo la classificazione NYHA, uno studio controllato con placebo della durata di un anno ha dimostrato un peggioramento o un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco nel 6,4% dei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto al 3,5% dei pazienti trattati con placebo.

<sup>3</sup> In un'analisi retrospettiva dei dati derivati dall'insieme degli studi clinici, l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosiglitazone, 1,99% rispetto a 1,51% dei trattamenti di confronto [Hazard ratio 1,31 (intervallo di confidenza al 95%: 1,01 – 1,70)]. In un ampio studio osservazionale dove i pazienti erano ben bilanciati al basale, l'incidenza dell'endpoint composito di infarto del miocardio e rivascolarizzazione coronarica è stata di 17,46 eventi per 1000 anni paziente nei regimi di trattamento contenenti rosiglitazone e di 17,57 eventi per 1000 anni paziente nei regimi di trattamento contenenti altri farmaci antidiabetici [Hazard ratio 0,93 (intervallo di confidenza al 95%: 0,80 – 1,10)].

<sup>4</sup> In uno studio randomizzato a lungo termine in monoterapia (da 4 a 6 anni) su pazienti con diagnosi recente di diabete mellito tipo 2, è stata notata un' aumentata incidenza di fratture ossee dopo il primo anno di trattamento in donne che assumevano rosiglitazone (9,3%, 2,7 pazienti su 100 anni paziente) vs metformina (5,1%, 1,5 pazienti su 100 anni paziente) o gliburide/glibenclamide (3,5%, 1,3 pazienti su 100 anni paziente). Questo aumento del rischio si è mantenuto durante il corso dello studio. La maggior parte delle fratture in donne che hanno ricevuto rosiglitazone riguardava piede, mano e braccio

Negli studi clinici condotti in doppio cieco con rosiglitazone, l'incidenza di innalzamenti di ALT pari ad oltre tre volte il limite normale superiore è risultata uguale al placebo (0,2%) e inferiore a quella dei confronti attivi (0,5% metformina/sulfaniluree). L'incidenza di tutti gli eventi avversi relativi al sistema epato-biliare è stata <1,5% in tutti i gruppi di trattamento e simile al placebo.

#### **Dati successivi all'immissione in commercio.**

In aggiunta alle reazioni avverse identificate dai dati degli studi clinici, le reazioni avverse presentate in Tabella 2 sono state identificate successivamente all'immissione in commercio di rosiglitazone. Le frequenze sono definite come: rare  $\geq 1/10.000$ , <1/1.000 e molto rare <1/10.000 inclusi casi isolati.

**Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse identificate da dati successivi all'immissione in commercio.**

<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
rapido ed eccessivo aumento di peso	Molto raro
<b>Disturbi del sistema immunitario (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)</b>	
reazione anafilattica	Molto raro
<b>Patologie dell'occhio</b>	
edema maculare	Raro
<b>Patologie cardiache</b>	
insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare	Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	
disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici <sup>5</sup>	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere Disturbi del sistema immunitario)</b>	
angioedema	Molto raro
reazioni cutanee (ad esempio orticaria, prurito, rash)	Molto raro

<sup>5</sup> Sono stati riportati rari casi di aumento degli enzimi epatici e disfunzione epatocellulare. In casi molto rari l'esito è stato fatale.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Riguardo al sovradosaggio nell'uomo, è disponibile un limitato numero di dati. Negli studi clinici sui volontari, rosigitazione è stato somministrato in dosi orali singole fino a 20 mg ed è stato ben tollerato.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un appropriato trattamento di supporto, in funzione dello stato clinico del paziente. Rosigitazione ha un elevato legame proteico e quindi non viene eliminato per emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipoglicemizzanti orali; tiazolidindioni; Codice ATC: A10 BG 02**

Rosigitazione è un selettivo e potente agonista del recettore nucleare PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai farmaci antidiabetici della classe dei tiazolidindioni. Rosigitazione riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato.

#### **Dati preclinici**

L'attività anti-iperglicemizzante di rosigitazione è stata dimostrata in numerosi modelli animali di diabete di tipo 2. Inoltre, rosigitazione ha preservato la funzionalità delle cellule  $\beta$ , come evidenziato dall'aumento della massa delle isole pancreatiche e del loro contenuto di insulina, e ha prevenuto lo sviluppo di iperglicemia manifesta nei modelli animali di diabete di tipo 2. Rosigitazione non ha stimolato la secrezione pancreatica di insulina o indotto ipoglicemia nei ratti e nei topi. Il principale

metabolita (para-idrossisolfato) con alta affinità per il PPAR $\gamma$  umano solubile, ha mostrato una potenza relativamente alta in un test di tolleranza al glucosio nel topo obeso. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata completamente chiarita.

### **Dati clinici**

L'effetto di riduzione della glicemia osservato con rosiglitazone si instaura gradualmente; la riduzione nei valori di glicemia a digiuno (FPG) è pressoché massimale dopo circa 8 settimane di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico è associato con la riduzione della glicemia sia a digiuno che post-prandiale.

Rosiglitazone è associato ad un aumento di peso corporeo. Studi indirizzati ad esplorare il meccanismo di funzionamento del farmaco hanno dimostrato che l'aumento di peso era dovuto principalmente ad aumento del grasso sottocutaneo, con riduzione sia di quello viscerale che di quello intra-epatico.

In accordo con il meccanismo d'azione, rosiglitazone ha ridotto la resistenza all'insulina ed ha migliorato la funzionalità delle cellule  $\beta$  pancreatiche. Il miglioramento del controllo glicemico è stato anche associato a significative diminuzioni degli acidi grassi liberi. In conseguenza di un differente, ma complementare, meccanismo d'azione, la terapia orale duplice di rosiglitazone con una sulfanilurea o con metformina ha prodotto effetti sinergici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2.

In studi della durata massima di tre anni, rosiglitazone somministrato una o due volte al giorno ha determinato un persistente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c). Il più marcato effetto di riduzione della glicemia è stato osservato nei pazienti obesi. Non essendo stato completato uno studio a lungo termine con rosiglitazone, non sono stati ancora dimostrati i benefici a lungo termine correlati al miglioramento del controllo glicemico.

A 18 mesi, in uno studio di confronto a lungo termine tuttora in corso, rosiglitazone in terapia orale duplice con metformina o una sulfanilurea è risultato essere non inferiore alla associazione sulfanilurea più metformina nel ridurre l'HbA1c.

Uno studio clinico controllato (rosiglitazone fino a 8 mg al giorno verso metformina fino a 2000 mg al giorno) della durata di 24 settimane è stato effettuato in 197 bambini/adolescenti (10-17 anni) con diabete di tipo 2. Il miglioramento del valore di HbA1c rispetto ai valori basali è risultato statisticamente significativo solo nel gruppo trattato con metformina. Rosiglitazone non ha dimostrato la non-inferiorità a metformina. In seguito a trattamento con rosiglitazone, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza nei bambini rispetto a pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

Non sono disponibili studi completati che valutano gli effetti sulla funzionalità cardiovascolare a lungo termine in pazienti trattati con rosiglitazone.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99%. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 ora dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose.

La somministrazione di rosiglitazone con il cibo non ha comportato una variazione dell'esposizione globale (AUC), benché siano stati osservati una piccola diminuzione della  $C_{max}$  (circa 20 fino a 28%) e un ritardo della  $t_{max}$  (circa 1,75 ore) in confronto con la somministrazione a digiuno. Queste piccole variazioni non sono clinicamente significative e, pertanto, non è necessario somministrare rosiglitazone in alcun particolare momento in relazione ai pasti. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.

## **Distribuzione**

Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 litri nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8%) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il legame proteico del principale metabolita (para-idrossisolfato) è molto elevato (>99,99%).

## **Metabolismo**

Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non può essere escluso che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco. Tuttavia, ciò non costituisce motivo di preoccupazione riguardo a particolari categorie di pazienti dal momento che la compromissione della funzionalità epatica è motivo di controindicazione e gli studi clinici di fase III hanno incluso un considerevole numero di pazienti anziani e di pazienti affetti da compromissione renale di grado lieve o moderato.

Studi *in vitro* dimostrano che rosiglitazone è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2C8, con un minor contributo da parte dell'isoenzima CYP2C9.

Poiché non c'è una significativa inibizione *in vitro* degli isoenzimi CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A o 4A con rosiglitazone, la probabilità di significative interazioni farmacocinetiche con sostanze metabolizzate da questi enzimi del citocromo P450 è bassa. Rosiglitazone ha mostrato una moderata inibizione dell'isoenzima CYP2C8 (IC<sub>50</sub> 18 µM) e una bassa inibizione dell'isoenzima CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 50 µM) *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Uno studio di interazione *in vivo* con warfarin ha indicato che rosiglitazone non interagisce con i substrati dell'isoenzima CYP2C9 *in vivo*.

## **Eliminazione**

La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è attorno ai 3 l/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 ore. Non c'è alcuna evidenza che suggerisca un inaspettato accumulo di rosiglitazone dopo una o due somministrazioni al giorno. Esso viene escreto principalmente per via urinaria, essendo i due terzi circa della dose eliminati attraverso questa via, mentre l'eliminazione fecale rende conto di circa il 25% della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato. L'emivita terminale per la radioattività è risultata di circa 130 ore, indicando che l'eliminazione dei metaboliti è molto lenta. A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

## **Popolazioni speciali**

Sesso: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non sono state rilevate marcate differenze nella farmacocinetica di rosiglitazone tra soggetti maschi e femmine.

Anziani: dall'analisi farmacocinetica della popolazione studiata, non è stata evidenziata un'influenza significativa dell'età sulla farmacocinetica di rosiglitazone.

Bambini ed adolescenti: un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 96 pazienti pediatriche tra 10 e 18 anni e di peso tra 35 e 178 kg è risultata suggestiva di un valore medio di CL/F simile nei bambini e negli adulti. La CL/F individuale nella popolazione pediatrica è risultata compresa nello stesso intervallo di valori individuali degli adulti. La CL/F sembra essere indipendente dall'età ma aumenta con il peso nella popolazione pediatrica.

Compromissione della funzionalità epatica: in pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh B), la C<sub>max</sub> e l'AUC del prodotto non legato sono state 2 e 3 volte più elevate che nei soggetti normali. La variabilità interindividuale è risultata elevata, con valori dell'AUC del prodotto non legato che differiscono fino a 7 volte tra paziente e paziente.

Insufficienza renale: Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosiglitazone in pazienti con compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale, in dialisi cronica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Eventi avversi di possibile rilevanza nell'uso clinico, osservati negli studi sull'animale sono stati i seguenti: aumento del volume plasmatico accompagnato da una riduzione dei parametri eritrocitari ed aumento della massa cardiaca. Sono stati osservati inoltre aumenti del peso del fegato, dei livelli plasmatici di ALT (solo nel cane) e della massa adiposa. Effetti simili sono stati osservati con altri tiazolidindioni.

Negli studi tossicologici sulla funzione riproduttiva, la somministrazione di rosiglitazone a ratti durante le fasi intermedia ed avanzata della gestazione è stata associata a morte fetale e ritardo dello sviluppo fetale. Sempre nell'animale, rosiglitazone inibisce la sintesi ovarica di estradiolo e progesterone e riduce i livelli plasmatici di questi ormoni, con effetti sui cicli estro/mestruali e sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP) il trattamento con rosiglitazone ad una dose ben 200 volte superiore alla dose farmacologicamente attiva ha aumentato la possibilità di insorgenza di tumore al colon. La rilevanza di questo fenomeno è sconosciuta. Tuttavia, in test *in vitro*, rosiglitazone ha provocato differenziazione e reversione delle alterazioni in senso mutageno in cellule tumorali di colon umano. Inoltre, rosiglitazone non è risultato genotossico in una serie di studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* e non è stata osservata alcuna evidenza di tumori al colon negli studi di cancerogenesi di rosiglitazone in due specie di roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Sodio amido glicolato (Tipo A)  
ipromellosa  
cellulosa microcristallina  
lattosio monoidrato  
magnesio stearato.

#### **Film di rivestimento(Opadry rosa OY-L-24803):**

Ipromellosa 6cP  
Titanio diossido E171  
Macrogol 3000  
Lattosio monoidrato  
Glicerolo triacetato  
Ossido di ferro rosso E172.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister opaco (PVC/alluminio). 7, 28, 84, 90 o 112 compresse rivestite con film. Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito.

#### **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 11 Luglio 2000.

Data dell'ultimo rinnovo: 11 Luglio 2005.

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I)  
DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL  
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Successivamente al rinnovo dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), il Titolare dell'AIC depositerà una ulteriore Relazione Periodica di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR) semestrale e successivamente con cadenza annuale, salvo diverso avviso da parte del Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare le attività di farmacovigilanza dettagliate nel Piano di Farmacovigilanza.

Deve essere fornito un Piano di Gestione del Rischio aggiornato in accordo con quanto previsto dalle linee guida CHMP sui Sistemi di Gestione del Rischio per i prodotti medicinali per uso umano.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO  
CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDIA 2 mg compresse rivestite con film  
rosiglitazone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene rosiglitazone maleato pari a 2 mg di rosiglitazone

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse rivestite con film  
112 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
180 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film, confezione da dosi singole

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Usare solo come indicato dal medico curante

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/137/002 56 compresse  
EU/1/00/137/003 112 compresse  
EU/1/00/137/013 168 compresse  
EU/1/00/137/016 180 compresse  
EU/1/00/137/004 56 compresse confezione da dosi singole

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDIA 2 mg compresse  
rosiglitazone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO  
CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDIA 4 mg compresse rivestite con film  
rosiglitazone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene rosiglitazone maleato pari a 4 mg di rosiglitazone

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
112 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film, confezione da dosi singole

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Usare solo come indicato dal medico curante

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/137/005 7 compresse  
EU/1/00/137/006 28 compresse  
EU/1/00/137/007 56 compresse  
EU/1/00/137/014 84 compresse  
EU/1/00/137/017 90 compresse  
EU/1/00/137/008 112 compresse  
EU/1/00/137/009 56 compresse confezione da dosi singole

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDIA 4 mg compresse  
rosiglitazone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO  
CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDIA 8 mg compresse rivestite con film  
rosiglitazone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene rosiglitazone maleato pari a 8 mg di rosiglitazone

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
112 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Usare solo come indicato dal medico curante

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AVANDIA 8 mg compresse  
rosiglitazone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SmithKline Beecham plc

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**AVANDIA 2 mg compresse rivestite con film**  
**AVANDIA 4 mg compresse rivestite con film**  
**AVANDIA 8 mg compresse rivestite con film**  
rosiglitazone

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai Suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è AVANDIA e a che cosa serve
2. Prima di prendere AVANDIA
3. Come prendere AVANDIA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AVANDIA
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È AVANDIA E A CHE COSA SERVE**

AVANDIA è un farmaco antidiabetico da prendere per bocca per la terapia del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente).

Il diabete mellito di tipo 2 è una condizione nella quale l'organismo non produce abbastanza insulina o nella quale l'insulina prodotta dall'organismo non funziona come dovrebbe. L'insulina è una sostanza chimica presente nell'organismo che serve a controllare i livelli di glucosio nel sangue. Aiutando l'organismo ad usare meglio l'insulina che produce, AVANDIA aiuta a ridurre i livelli di glucosio contenuto nel sangue verso i limiti della normalità.

AVANDIA deve essere usato da solo o in combinazione con metformina e/o una sulfanilurea, anch'essi farmaci antidiabetici orali.

## **2. PRIMA DI PRENDERE AVANDIA**

### **Non prenda AVANDIA:**

- se è allergico (ipersensibile) al rosiglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di AVANDIA
- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca
- se ha una malattia del fegato
- se prende già insulina

### **Faccia attenzione con AVANDIA soprattutto**

Informi il Suo medico curante prima di iniziare a prendere questo farmaco:

- se sta pianificando una gravidanza
- se sta allattando al seno
- se è affetta da sindrome dell'ovaio policistico. A causa del modo in cui il farmaco agisce, potrebbe aumentare la probabilità di gravidanza
- se ha problemi a fegato, cuore o reni

- se è a rischio di avere insufficienza cardiaca, in particolare se sta prendendo una sulfanilurea assieme ad AVANDIA. AVANDIA può indurre il suo organismo a trattenere più liquidi (ritenzione di liquidi) che provocano gonfiore e aumento di peso. I liquidi corporei in eccesso possono far peggiorare alcuni problemi del cuore o portare ad insufficienza cardiaca. Il medico seguirà attentamente il suo stato di salute specialmente se sta prendendo 8 mg di rosigitazione. Si rivolga al medico se è a rischio di avere un'insufficienza cardiaca.
- se sta assumendo una sulfanilurea insieme ad AVANDIA, potrebbe avere un abbassamento dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Il Suo medico può ridurre la dose di sulfanilurea.
- se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore nella parte posteriore dell'occhio).

Sono stati osservati casi di fratture ossee, in genere mano, braccio o piede nel trattamento con AVANDIA a lungo termine nelle donne.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di AVANDIA in persone al di sotto dei 18 anni di età, e pertanto l'uso in questi pazienti non è raccomandato.

#### **Assunzione di AVANDIA con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Il medico potrebbe modificare il dosaggio di AVANDIA se lei sta assumendo altri medicinali (medicinali contenenti il principio attivo gemfibrozil o rifampicina).

#### **Assunzione di AVANDIA con cibi e bevande**

Le compresse possono essere assunte durante o dopo i pasti o a stomaco vuoto. Deglutisca le compresse con un bicchiere d'acqua.

#### **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico qualora sia incinta, pensi di esserlo o stia pianificando una gravidanza. Il medico le consiglierà di sospendere questo farmaco.

Informi il medico se sta allattando al seno o se prevede di allattare il bambino al seno. Il medico le sospenderà questo farmaco.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo farmaco non influisce sulla capacità di guidare o di azionare macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di AVANDIA**

I pazienti con intolleranza al lattosio devono tenere presente che ciascuna compressa di AVANDIA contiene una piccola quantità di lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o di malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **3. COME PRENDERE AVANDIA**

Prenda sempre AVANDIA seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Le quantità di AVANDIA da assumere possono essere diverse da persona a persona e ciò dipende dalle condizioni di ciascuno. Il medico prescriverà per lei la dose più adatta al suo caso.

La dose iniziale abituale di AVANDIA è 4 mg al giorno. Questa dose può essere assunta come una compressa da 4 mg una volta al giorno, o come una compressa da 2 mg due volte al giorno. Se necessario, il medico può aumentare questa dose giornaliera fino a 8 mg. Questa dose può essere presa come una compressa da 8 mg una volta al giorno, o una compressa da 4 mg due volte al giorno. Se

assume AVANDIA in due somministrazioni giornaliere, assumi ogni dose a circa 12 ore di distanza. E' meglio prendere le compresse ogni giorno alla stessa ora.

Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Possono essere assunte durante o dopo i pasti o a stomaco vuoto.

Se ha l'impressione che l'effetto del farmaco sia troppo debole o troppo forte, non cambi la dose da solo, ma si rivolga al medico.

Non assumi più compresse di quante il medico ne abbia raccomandate.

Il medico le prescriverà AVANDIA da solo o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali.

Il medico può chiederle di sottoporsi ad esame del sangue per verificare che il suo fegato funzioni normalmente.

Qualora stia seguendo una dieta per diabetici finalizzata al controllo del suo peso corporeo, prosegua nell'osservanza della dieta anche durante l'assunzione di AVANDIA.

Il Suo peso deve essere controllato ad intervalli regolari; se il suo peso aumenta, informi il medico.

#### **Se prende più AVANDIA di quanto deve**

Nel caso le capiti di assumere AVANDIA in dosi maggiori rispetto a quanto prescritto o nel caso qualcun altro abbia assunto il suo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista. Mostri loro la confezione.

#### **Se si dimentica di prendere AVANDIA**

Prenda la compressa non appena se ne ricorda. Prenda la dose successiva all'ora consueta. Non prenda una dose doppia per recuperare quella dimenticata.

#### **Se interrompe il trattamento con AVANDIA**

Se interrompe il trattamento con AVANDIA, informi il medico non appena possibile; potrebbe proporle un trattamento diverso.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, AVANDIA può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. La possibilità che si verifichi un effetto indesiderato può dipendere se assume AVANDIA da solo o in combinazione con altri farmaci antidiabetici.

Sotto è riportata una lista degli effetti indesiderati che alcuni pazienti hanno manifestato mentre assumevano AVANDIA.

#### **Effetti indesiderati molto comuni** (possono riguardare più di 1 soggetto su 10)

- basso livello di zuccheri nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia si verifica più spesso se AVANDIA è assunto con altri farmaci usati per il trattamento del diabete.
- gonfiore localizzato (edema)

#### **Effetti indesiderati comuni** (possono riguardare più di 1 soggetto su 100)

- l'insufficienza cardiaca è un effetto indesiderato comune nei pazienti che prendono rosigitazione con una sulfanilurea. I sintomi d'insufficienza cardiaca includono sensazione di fiato corto, sentirsi facilmente stanchi dopo un'attività fisica leggera come camminare, svegliarsi di notte per la mancanza di respiro, gonfiore delle caviglie o dei piedi. Qualora

presenti questi sintomi per la prima volta o se essi, già presenti, peggiorino, si rivolga al Suo medico il più presto possibile.

- dolore al petto che deriva da un ridotto afflusso di sangue al cuore
- fratture ossee, generalmente alla mano, al braccio o al piede
- calo nel numero delle cellule del sangue, incluso un basso numero di globuli rossi (anemia)
- calo nel numero delle cellule del sangue, incluso un basso numero di globuli rossi (anemia)
- piccolo incremento nel livello totale di colesterolo
- aumento dei livelli dei grassi nel sangue
- aumento di peso. Informi il medico se acquista molto peso in un breve periodo di tempo.
- aumento dell'appetito
- capogiro
- cefalea
- stipsi. La stipsi si verifica più spesso quando AVANDIA viene assunto con metformina (un'altra medicina usata per trattare il diabete).
- dolore muscolare, dolenzia o debolezza muscolare, non dovuti ad esercizio fisico.

**Effetti indesiderati rari** (possono riguardare meno di 1 soggetto su 1.000)

- liquido nei polmoni (edema polmonare). Il sintomo di liquido nei polmoni è la mancanza di respiro, che può essere molto grave e peggiora di solito coricandosi. Se prova questi sintomi per la prima volta o se questi peggiorano, informi il Suo medico non appena possibile.
- insufficienza epatica (il fegato non funziona come dovrebbe). I sintomi comprendono: nausea, vomito, dolore di stomaco, stanchezza inusuale o inspiegabile, perdita di appetito, urine scure, ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi.
- visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio. Se prova questi sintomi per la prima volta o se questi peggiorano, appena possibile informi il suo medico.

**Effetti indesiderati molto rari** (possono riguardare meno di 1 soggetto su 10.000)

- reazioni allergiche che possono includere eruzione cutanea rilevata e pruriginosa (orticaria) o sintomi più gravi che possono insorgere improvvisamente come gonfiore di origine allergica, talvolta localizzato al viso o alla bocca (angioedema), che può causare difficoltà nella respirazione o nella deglutizione. Se manifesta questi sintomi informi il Suo medico immediatamente.

Se avverte qualsiasi disturbo insolito, informi il medico non appena possibile.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE AVANDIA**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzare AVANDIA dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla scatola.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene AVANDIA**

- Il principio attivo è rosiglitazone. Le compresse di AVANDIA sono disponibili in diversi dosaggi. Ciascuna compressa di AVANDIA contiene 2 mg, 4 mg o 8 mg di principio attivo rosiglitazone (come rosiglitazone maleato).
- Gli eccipienti sono: sodio amido glicolato (Tipo A), ipromellosa, ipromellosa 6cP, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, magnesio stearato, titanio diossido (E171), macrogol 3000, glicerolo triacetato e ossido di ferro rosso (E172). La compressa da 4 mg contiene anche talco purificato ed ossido di ferro giallo (E172).

#### **Descrizione dell'aspetto di AVANDIA e contenuto della confezione**

**AVANDIA 2 mg** è fornito in compresse rivestite con film di colore rosa. Esse recano l'incisione "GSK" su un lato e "2" sull'altro lato. Le compresse sono confezionate in blister da 56, 112, 168 o 180 compresse rivestite con film o 56 compresse rivestite con film, confezione da dosi singole.

**AVANDIA 4 mg** è fornito in compresse rivestite con film di colore arancio. Esse recano l'incisione "GSK" su un lato e "4" sull'altro lato. Le compresse sono confezionate in blister da 7, 28, 56, 84, 90 o 112 compresse rivestite con film, o 56 compresse rivestite con film, confezione da dosi singole.

**AVANDIA 8 mg** è dispensato in compresse rivestite con film di colore rosso-bruno. Esse recano l'incisione "GSK" su un lato e "8" sull'altro lato. Le compresse sono confezionate in blister da 7, 28, 84, 90 o 112 compresse rivestite con film.

Non tutte le confezioni o i dosaggi possono essere commercializzate in tutti i paesi.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:** SmithKline Beecham plc, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito.

**Produttore:** Glaxo Wellcome Production, ZI du Terras, 53100 Mayenne, Francia

Per ulteriori informazioni su AVANDIA, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**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  
info@glaxosmithkline.dk

**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 49 10 33 11  
repcia.sk@gsk.com

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 7312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>