

# Rosiglitazon – Evaluation des kardiovaskulären Sicherheitsprofils

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die zunächst durch Insulinresistenz geprägt ist und bei der im weiteren Krankheitsverlauf die nachlassende Insulinsekretion aufgrund der pankreatischen Betazell-Insuffizienz in den Vordergrund rückt. Die Blutzuckereinstellung ist bei Typ-2-Diabetikern langfristig immer schlechter zu erreichen, so dass mit fortschreitender Erkrankung eine zunehmende Intensivierung der Therapie erforderlich wird.

Für Rosiglitazon wurde rezent im Vergleich zu den Standardtherapien Metformin oder Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) eine überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der langfristigen glykämischen Kontrolle und eine signifikante Verzögerung der Hyperglykämie-Progression in der initialen Monotherapie nachgewiesen (ADOPT 2006). Eine jüngst publizierte Meta-Analyse deutet darauf hin, dass Rosiglitazon mit einem erhöhten Risiko ischämischer Herzerkrankungen assoziiert sein könnte (Nissen & Wolski, 2007). Im Gegensatz zu (post-hoc) Analysen konnte dieses Risiko in prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien nicht belegt werden.

Die im Rahmen eines Advisory Board Meetings am 1.2.2008 in Wien präsentierten und im Anschluss diskutierten Daten zum Sicherheitsprofil von Rosiglitazon sowie die Meinungen führender österreichischer Diabetologen sind nachstehend zusammengefasst und sollen dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin als Orientierungshilfe für die tägliche Praxis dienen.

Glitazone (Rosiglitazon, Pioglitazon) sind selektive PPAR- $\gamma$ -Rezeptoren Agonisten, welche ursächlich an der Insulinresistenz angreifen und die Insulinsensitivität in der Leber, im Muskel- und Fettgewebe verbessern.

Glitazone kommen als initiale Monotherapie bei übergewichtigen Patienten (BMI >26kg/m<sup>2</sup>) zum Einsatz, die durch Lebensstilmaßnahmen unzureichend therapiert sind und bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin besteht. Zugleich werden Glitazone im aktuellen Stufenplan zur Therapieintensivierung als Dual-Therapie (insbesondere mit Metformin) oder Triple-Therapie empfohlen (ÖDG 2007). Für Glitazone ist eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts in Abhängigkeit vom Ausgangswert und der Dosierung um bis zu 1,5% dokumentiert. Zu den Nebenwirkungen der Glitazontherapie zählen Gewichtszunahme, verstärkte Ödemeigung, Herzinsuffizienz sowie eine erhöhte Frakturrate bei postmenopausalen Frauen (aktuelle FI Rosiglitazon, aktuelle FI Pioglitazon).

Mit klinischen Studiendaten zu insgesamt ca. 55.000 Patienten, 12 Millionen Patientenjahren seit der Markteinführung und epidemiologischen Daten zu 1,4 Millionen Patienten ist Rosiglitazon das bislang am besten untersuchte orale Antidiabetikum.

In Bezug auf das kardiovaskuläre (CV) Sicherheitsprofil von Rosiglitazon ergab eine retrospektive Analyse (Integrated Clinical Trials Analysis) von 42 doppelblinden, vorwiegend Placebo-kontrollierten, relativ kurzen (meist 6 Monate) und alle nicht für CV-Endpunkte designte Studien ein leicht erhöhtes Risiko kardialer ischämischer Ereignisse im kombinierten Vergleich zu anderen aktiven Therapien und Placebo (Hazard ratio [HR] 1,31) für antidiabetische Therapien mit Rosiglitazon (ICT 2007). Als spezifische Risikogruppen wurden Patienten identifiziert, die bereits Insulin erhielten oder aufgrund einer bekannten ischämischen Herzerkrankung mit Nitraten behandelt waren. Zu beachten ist, dass Kurzzeitstudien nicht zuverlässig einen Langzeitnutzen aufzeigen können.

Eine große Observationsstudie (Balanced Cohort Study) an über 33.000 Patienten im klinischen Alltag zeigte hingegen unter Rosiglitazon-Therapien eine marginal geringere Inzi-

denz des kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt und koronarer Revaskularisierung im Vergleich zu anderen antidiabetischen Therapien (17,46 vs. 17,57 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre; HR 0,93) (McAfee et al., 2007).

In drei großen prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien mit insgesamt 14.067 Patienten konnte ein mit Rosiglitazon assoziiertes kardiovaskuläres Risiko weder bestätigt noch ausgeschlossen werden, wobei zwei dieser Langzeitstudien (DREAM 2006; ADOPT 2006) nicht für kardiovaskuläre Outcomes designt waren. Die finalen Ergebnisse der CV-Endpunktstudie RECORD sind noch ausständig und werden Daten zu den noch offenen Fragen bringen (Home et al., 2007). Auf Basis aller derzeit verfügbaren Daten können noch keine definitiven Aussagen zum kardiovaskulären Nutzen-Risikoprofil von Rosiglitazon getroffen werden. Die Ergebnisse derzeit laufender klinischer Studien mit kardiovaskulären Endpunkten (z.B. VADT, BARI 2D, RECORD, ACCORD) und die kontinuierliche Auswertung aller Sicherheitsdaten lassen in den nächsten Jahren valide Schlussfolgerungen erwarten.

Eine rezente Analyse der DIGAMI 2-Studie hat gezeigt, dass das Risiko für nichttödliche Reinfarkte und Insulte bei Diabetespatienten unter Insulintherapie im Vergleich zu oraler Therapie signifikant erhöht war (Mellbin et al., 2008). Ebenso hat eine rezente Studie eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko für CV-Ereignisse bei Diabetikern mit KHK unter Insulintherapie im Vergleich zu oralen Antidiabetika gezeigt (Anselmino et al., 2008). Diese neuen Daten zeigen einmal mehr, dass Diabetiker mit CV-Erkrankungen eine besondere Herausforderung in der Therapie darstellen.

Gemäß EMEA wird das Nutzen-Risikoprofil von Rosiglitazon insgesamt als positiv beurteilt. Als Vorsichtsmaßnahme, bis prospektiv erhobene Daten verfügbar sind, wird in der aktuellen Fachinformation von Rosiglitazon das akute Koronarsyndrom als zusätzliche Kontraindikation angeführt. Ebenso wird aufgrund von begrenzten klinischen Daten die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung, insbesondere bei jenen mit Symptomen einer myokardialen Ischämie, nicht empfohlen und als Warnhinweis aufgenommen (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Zusätzliche Hinweise für Rosiglitazon laut Fachinformation (Stand März 2008)**

#### **Kontraindikationen:**

- akutes Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, NSTEMI, STEMI)\*

#### **Empfohlene Vorsichtsmaßnahmen:**

##### **Myokardiale Ischämie**

Es liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien mit Rosiglitazon vor, die bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) durchgeführt wurden. Daher wird Rosiglitazon in dieser Patientengruppe, insbesondere bei Patienten mit Symptomen einer myokardialen Ischämie, nicht empfohlen.

##### **Akutes Koronarsyndrom**

Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien mit Rosiglitazon untersucht. Angesichts des Potenzials für die Entwicklung eines Herzversagens sollte Rosiglitazon bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nicht initiiert bzw. während der akuten Phase abgesetzt werden.

\***Abkürzungen:** NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt; STEMI: ST-Hebungs-Myokardinfarkt

## Experten-Meinungen



Prim. Univ.Prof.  
Dr. Georg BIESENBACH

### **Prim. Univ.Prof. Dr. Georg Biesenbach, Linz**

Die Vorteile einer Rosiglitazon-Therapie liegen im Wirkmechanismus der Insulinsensitivierung begründet. Die ADOPT-Studie hat für die initiale Monotherapie mit Rosiglitazon eine langfristige glykämische Kontrolle und signifikante Verzögerung der Diabetes-Progression im Vergleich zu Metformin oder Glibenclamid nachgewiesen, so dass eine Therapie mit Rosiglitazon auch als vasoprotektive Therapie (Prävention der Makroangiopathie und der diabetischen Nephropathie) angesehen werden muss. Hinsichtlich der Nebenwirkungen von Glitazonen ist nur die Herzinsuffizienz von relevanter Bedeutung.

Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ist jedoch aufgrund der RECORD-Studiendaten nicht bewiesen. Einschränkungen bei der Anwendung von Rosiglitazon sind erforderlich bei Frauen mit Osteoporose-Neigung (Menopause) und allen Patienten mit Herzinsuffizienz, derzeit auch bei Patienten mit signifikanter KHK. Ideale Patienten für den Einsatz von Rosiglitazon sind eher adipöse Typ-2-Diabetiker mit Insulinresistenz, die mit Metformin nicht ausreichend behandelt werden können, aber auch jene, bei denen mit einer oralen Mehrfachkombination eine Insulinisierung vermieden werden kann. Vorteil des Rosiglitazons ist sicherlich auch die jahrelange Therapieerfahrung bei einer sehr großen Patientenzahl.

### **Dr. Helmut Brath, Wien**

Die antidiabetische Therapie ist heute zu einer intellektuellen Herausforderung geworden. Aufgrund der Erweiterung des medikamentösen Behandlungsspektrums für Typ-2-Diabetiker ist es möglich geworden und wird auch immer wichtiger, jedem Patienten eine maßgeschneiderte Therapie anzubieten. Dabei sollten die positiven und negativen Aspekte aller Medikationen abgewogen werden. In rezenten Rosiglitazon-Studien steht ein teils erhöhtes kardiovaskuläres Risiko einer teils verringerten Gesamtmortalität gegenüber. Weitere Forschung wird Aufschluss über diese bislang noch ungeklärten Studiendaten bringen. Die Indikation für Glitazone sehe ich sowohl in der Dual- als auch in der Triple-Therapie, auch um eine Verzögerung einer Insulinisierung erreichen zu können. Indiziert sehe ich Glitazone im Speziellen bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten bei metabolischen Hepatopathien und bei Nephropathien. Auch wenn für Rosiglitazon und weitere antidiabetische Medikamente nun unerwartete neue Aspekte auftauchen, so ist ein einfaches Absetzen der Therapie keine Option. Eine unzureichende Therapie ist noch immer die schlechteste Variante.



Dr. Helmut BRATH



Univ.Prof. Dr.  
Christoph EBENBICHLER

### **Univ.Prof. Dr. Christoph Ebenbichler, Innsbruck**

Aufgrund seines Wirkmechanismus zur Verminderung der Insulinresistenz stellt Rosiglitazon eine wichtige therapeutische Strategie in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern dar. Neben der eventuell negativen Beeinflussung von Lipiden und Gewicht ist nun eine weitere Kontraindikation von Rosiglitazon bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder ischämischen Herzerkrankungen zu beachten. Dies ändert nichts an seinem Stellenwert in der Monotherapie oder Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin.

### **Prim. Univ.Doiz. Dr. Peter Fasching, Wien**

Bei der Anwendung von Rosiglitazon sollten die neuen Restriktionen aus der Fachinformation berücksichtigt werden. Bei Patienten unter bereits laufender Therapie mit Rosiglitazon, die keine Kontraindikationen und eine gute glykämische Kontrolle aufweisen, würde ich das Therapieregime nicht ändern. Ebenso sind *de-novo*-Patienten mit relativ geringer Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer klinisch relevanten KHK bzw. ohne entsprechende klinische oder anamnestische Hinweise – d.h. voraussichtlich eher jüngere Patienten, bei denen die Insulinresistenz im Vordergrund steht – weiterhin gute Kandidaten für eine antidiabetische Therapie mit Rosiglitazon.



Prim. Univ.Doiz.  
Dr. Peter FASCHING



Prim.  
Dr. Werner FORTUNAT

### **Prim. Dr. Werner Fortunat, Wolfsberg**

Studiendaten zeigen, dass die Therapie mit Rosiglitazon bei Diabetespatienten mit KHK nach einer Koronarstent-Implantation die Restenose-Rate signifikant reduziert (*Choi et al., 2004*). Offen bleibt daher, ob Rosiglitazon nach einer Koronarintervention bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht doch einen Nutzen erbringen kann. Weitere Studiendaten werden künftig hoffentlich Klarheit im Hinblick auf den optimalen Einsatz dieser Therapie erbringen.

### **Prim. Univ.Prof. Dr. Friedrich Hoppichler, Salzburg**

Glitazone bereichern unser therapeutisches Armamentarium durch ihren spezifischen Wirkmechanismus zur Verbesserung der Insulinsensitivität. Angesichts der derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Daten ist Rosiglitazon allerdings nicht als kardiovaskulär protektive Substanz anzusehen. Eine wichtige Indikation für Rosiglitazon ist nach wie vor der Einsatz bei nephropathischen Patienten.



Prim. Univ.Prof. Dr.  
Friedrich HOPPICHLER

## Experten-Meinungen

### *Univ.Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer, Wien*

Glitazone sind in der Kombinationstherapie beim Typ-2-Diabetes etabliert. Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Achten auf Nebenwirkungen sind sie in Studien in der Diabetesprävention wirksam und können bei Diabetesmanifestation die Zeit bis zur Insulinisierung hinauszögern; außerdem haben sie günstige Effekte auf die Krankheitsentwicklung der bei Diabetes häufig vorhandenen Fettleber. Bezüglich des kardiovaskulären Profils konnte bei Diabetikern mit Gefäßerkrankungen Pioglitazon in der PROACTIVE-Studie das Risiko für Reinfarkte und Reinsulte reduzieren, Rosiglitazon scheint in der VICTORY-Studie einen neutralen Effekt auf die Atheroskleroseprogression und das kardiovaskuläre Risiko nach Koronarby-pass-Operation zu haben.



Univ.Prof. Dr. Alexandra  
KAUTZKY-WILLER



Prim. Univ.Prof. Dr.  
Monika LECHLEITNER

### *Prim. Univ.Prof. Dr. Monika Lechleitner, Hochzirl*

Hinsichtlich des Sicherheitsaspekts von Rosiglitazon sind die Ergebnisse der derzeit noch laufenden RECORD-Studie von großer Bedeutung, vor allem um die aus retrospektiven Analysen entstandenen Diskussionen unter Einbeziehung einer prospektiven Studie zu analysieren.

### *Univ.Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Wien*

Glitazone stellen bei Patienten mit BMI >26kg/m<sup>2</sup> die *Second-line*-Therapie nach Metformin dar. Im Rahmen der derzeitigen Diskussion zur Therapiesicherheit sollten wir nicht nur die Glitazone, sondern alle Antidiabetika im Hinblick auf alle möglichen Risiken sehr sorgfältig betrachten: In der *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) beispielsweise führte die Kombinationstherapie von Metformin mit Sulfonylharnstoff zu einem Anstieg der Mortalität, was nachträglich als statistischer Zufall interpretiert wurde. Ebenso könnte der beobachtete geringe Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse unter Rosiglitazon auf einem Zufallsbefund beruhen, so dass ich nicht wirklich vom postulierten Risiko überzeugt bin. In jedem Fall sollten Ärzte lernen, wie und bei welchen Patientengruppen Glitazone optimal einzusetzen sind. Das moderne Diabetesmanagement zielt darauf ab, die Insulintherapie unter der Voraussetzung einer guten Stoffwechseleinstellung möglichst lange hinauszuschieben, wozu die Glitazone einen wesentlichen Beitrag geleistet haben. Die beste Evidenz für Glitazone gibt es bei Patienten im Frühstadium der Erkrankung (für Rosiglitazon bereits im prädiabetischen Stadium), welche aus kardiovaskulärer Sicht meist noch relativ unproblematisch sind. Dabei liegen für Rosiglitazon im Vergleich zu Pioglitazon wesentlich mehr Studiendaten vor. Beide Substanzen sind für die frühen Therapiephasen gut geeignet, wobei es meiner Ansicht nach keine Anhaltspunkte gibt, einen Wirkstoff gegenüber dem anderen zu bevorzugen.



Univ.Prof.  
Dr. Bernhard LUDVIK



Prim. Univ.Prof.  
Dr. Rudolf PRAGER

### *Prim. Univ.Prof. Dr. Rudolf Prager, Wien*

Glitazone haben sich in der Therapie des Typ-2-Diabetes zu Recht etabliert, sollten aber sicherlich gezielter als bisher üblich eingesetzt werden. Wir sollten darauf achten, diese Therapie bei Patienten mit Anzeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz zu vermeiden. Zugleich sollte zumindest in den ersten Behandlungsmonaten ein sorgfältiges Monitoring im Hinblick auf diese Nebenwirkung erfolgen. Der Einsatz von Glitazonen in Kombination mit Metformin wird durch ein solides Fundament von Studiendaten gestützt. In der RECORD-Studie, die Rosiglitazon als *Add-on*-Therapie zu Metformin oder Sulfonylharnstoff gegenüber der Kombinationstherapie von Metformin plus Sulfonylharnstoff vergleicht, war Rosiglitazon bislang nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.

### *Prim. Prof. Dr. Michael Roden, Wien*

Glitazone spielen heute eine wichtige Rolle in der Diabetestherapie, wobei ihre Anwendung durch eine Reihe von Nebenwirkungen und Kontraindikationen eingeschränkt ist. Ihr Nebenwirkungsprofil ist durch eine Reihe klinischer Studien dokumentiert, wohingegen wir noch weniger über neuere Therapieprinzipien wie z.B. Inkretinmimetika wissen. Unter Abwägung der Kontraindikationen, sehe ich den größten Nutzen von Glitazonen derzeit in der oralen Triple-Therapie und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.



Prim. Prof.  
Dr. Michael RODEN



Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram  
SCHERTHANER

### Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner, Wien

Die aktuelle Diskussion zum Einsatz der Glitazone bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko erfordert eine differenzierte Sichtweise: Während bei Schlaganfallpatienten sowohl Pioglitazon (*Wilcox et al., 2007*) wie auch Rosiglitazon (unveröffentlichte Ergebnisse aus Datenbanken) mit einem Benefit assoziiert sind, besteht bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen wahrscheinlich ein Unterschied zwischen den beiden Substanzen, der weiterer Evaluierung bedarf. Rosiglitazon sollte nach den neuen Empfehlungen der EMEA bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen, akutem Koronarsyndrom und PAVK nicht zum Einsatz kommen. Ideale Kandidaten für eine Rosiglitazon-Therapie sind Patienten ohne Anzeichen einer ischämischen Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz, die mit Mikroalbuminurie und/oder leicht erhöhten Leberenzymwerten vorstellig werden. Ich würde empfehlen, alle Glitazone nur mit Metformin in der Kombinations- oder Triple-Therapie einzusetzen.

### Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Graz

Die UKPDS-Studie hat erst nach vielen Jahren die Vorteile einer besseren Blutzuckersenkung erkennen lassen. Die vorliegenden prospektiven ADOPT-Studiendaten mit Rosiglitazon über im Mittel 4 Jahre zeigen kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, eine Risikosenkung ist in diesem Zeitraum auch noch nicht erwartet worden. Entsprechende Langzeituntersuchungen wären aber zu begrüßen.



Univ.-Prof.  
Dr. Hermann TOPLAK

### Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher, Wien

Vor dem Hintergrund der derzeitigen Diskussion sollten wir bedenken, dass für Kombinationstherapien oraler Antidiabetika generell nur sehr unzureichendes Wissen über einen potenziellen Benefit hinsichtlich klinischer Endpunkte vorhanden ist. Bei Patienten nach einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall würde ich mich derzeit an den Ergebnissen der PROactive-Studie orientieren und Pioglitazon als *Add-on*-Therapie gegenüber Rosiglitazon bevorzugen. In jeder anderen Indikation, in der eine Therapie mit Glitazonen initiiert werden kann, gibt es für mich auf Basis des heutigen Wissens keinerlei Rationale für die Präferenz eines bestimmten Glitazons.



Univ.-Prof. Dr.  
Thomas C. WASCHER

### Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser, Salzburg

Im Rahmen des von der Österreichischen Diabetesgesellschaft empfohlenen Stufenplans verwenden wir Glitazone nach wie vor als häufigste *Second-line*-Therapie nach Metformin, als Alternative dazu kommen heute auch Gliptine zum Einsatz. Die eigentliche Herausforderung für das Diabetesmanagement im niedergelassenen Bereich liegt unserer Erfahrung nach in der Therapieintensivierung mit Kombinations-, Triple- und Insulintherapien, wobei der adäquate Einsatz von Glitazonen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine wichtige Rolle spielt.



Univ.-Doz. Dr.  
Raimund WEITGASSER

## LITERATUR

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; [www.accordtrial.org](http://www.accordtrial.org)  
Anselmino et al. *European Heart Journal* 2008; 29:177-184  
Avandamet®: aktuelle Fachinformation (März 2008)  
Balanced Cohort Study (BCS): AdCom Briefing Document 'CV safety of RSG' for FDA Meeting, 30th July 2007 – McAfee et al. *Pharmacoeconomic Drug Saf.* 2007; 16:711-725  
BARI 2D - Bypass Angioplasty, Revascularization Investigation Type 2 Diabetes; [www.bari2d.org](http://www.bari2d.org)  
Choi et al. *Diabetes Care* 2004;27:2654-2660  
CTR: <http://ctr.gsk.co.uk/summary/rosiglitazone/studylist.asp>  
Dormandy et al. PROactive Study. *Lancet* 2005;366:1279-1289  
EMA: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/48427707en.pdf>  
FDA: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01743.html>  
Home et al. *Diabetologia* 2005;48:1726-1735

Home et al. *N Engl J Med* 2007;357:28-38  
ICT Analysis: AdCom Briefing Document 'CV safety of Rosiglitazon' for the FDA Meeting, 30th July 2007  
Kahn et al. ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial). *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443  
Mellbin et al. *European Heart Journal* 2008; 29: 166-176  
Nissen SE, Wolski K. *NEJM* 2007;356:2457-2471  
ÖDG: *Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis. Wien Klin Wochenschr* 2007;119/15-16 (Suppl 2):1-64  
The DREAM Trial Investigators. *Lancet* 2006;368 (9541):1096-1105  
UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865  
VADT – Veteran Affairs Diabetes Trial; Abirra et al. *J Diabetes Compl* 2003;17:314-322  
Wilcox et al. *Stroke* 2007;38(3):865-73

AVANDIA 2 mg Filmtabletten; AVANDIA 4 mg Filmtabletten; AVANDIA 8 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Tablette enthält Rosiglitazonmalat entsprechend 2 mg Rosiglitazon. Sonstige Bestandteile: enthält Lactose (etwa 108 mg). **Tablettenkern:** Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Filmüberzug (Opadry rosa OY-L-24802):** Hypromellose 6cP, Titandioxid (E171), Macrogol 3000, Lactose-Monohydrat, Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172). Jede Tablette enthält Rosiglitazonmalat entsprechend 4 mg Rosiglitazon. **Sonstige Bestandteile:** enthält Lactose (etwa 105 mg). **Tablettenkern:** Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Filmüberzug (Opadry orange OY-L-23028):** Hypromellose 6cP, Titandioxid (E171), Macrogol 3000, Lactose-Monohydrat, Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172), gereinigtes Talkum. Jede Tablette enthält Rosiglitazonmalat entsprechend 8 mg Rosiglitazon. **Sonstige Bestandteile:** enthält Lactose (etwa 209 mg). **Tablettenkern:** Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Filmüberzug (Opadry rosa OY-L-24803):** Hypromellose 6cP, Titandioxid (E171), Macrogol 3000, Lactose-Monohydrat, Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172). **KLINISCHE ANGABEN:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutzuckersenkende Arzneimittel, oral; Thiazolidindion-Derivate; ATC-Code: A10 BG 02. **Anwendungsgebiete:** Rosiglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus: als **Monotherapie** - bei Patienten (insbesondere Übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist; als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit - Metformin bei Patienten (insbesondere bei Übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist; - Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist und deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist; als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit - Metformin und Sulfonylharnstoffen bei Patienten (insbesondere Übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). **Gegenanzeigen:** Rosiglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit: - bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon oder einen der sonstigen Bestandteile; - Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV); - akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4); - Leberfunktionsstörungen; - diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma. **INHABER DER ZULASSUNG:** SmithKline Beecham plc., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich. **ZULASSUNGSNUMMERN:** EU/1/00/137/002-018. **Abgabe:** NR, rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gewöhnungseffekten und zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der „Austria-Codex Fachinformation“ zu entnehmen.**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg Filmtabletten; AVANDAMET 4 mg/1000 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Tablette enthält 2 mg Rosiglitazon (als Rosiglitazonmalat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend freies Metformin 780 mg) bzw. 4 mg Rosiglitazon (als Rosiglitazonmalat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend freies Metformin 780 mg). **Sonstige Bestandteile:** enthält Lactose (etwa 11 mg bzw. 23 mg). **Tablettenkern:** Carboxymethylstärke-Natrium, Hypromellose (E464), Mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat; Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol, Eisen(III)-oxid (E172). **KLINISCHE ANGABEN:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD03. **Anwendungsgebiete:** AVANDAMET ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten, insbesondere Übergewichtigen Patienten - deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist. - bei oraler Dreifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff-Derivaten bei Patienten, deren Blutzucker trotz oraler Zweifach-Kombinationstherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Derivat unzureichend eingestellt ist (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). **Gegenanzeigen:** AVANDAMET ist kontraindiziert bei Patienten mit: - Überempfindlichkeit gegen Rosiglitazon, Metforminhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile, - Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV), - akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt mit bzw. ohne ST-Strecken-Hebung) (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4), - akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebepolyose verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock, - Leberfunktionsstörungen, - akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4), - diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma, - Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, z. B. Serum-Kreatinin  $\geq 135 \mu\text{mol/l}$  bei Männern und  $> 110 \mu\text{mol/l}$  bei Frauen und/oder Kreatinin-Clearance  $< 70 \text{ ml/min}$  (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4), - akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock, intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4), - Stillzeit. **INHABER DER ZULASSUNG:** SmithKline Beecham plc., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich. **ZULASSUNGSNUMMER(N):** 2 mg/1000 mg: EU/1/03/258/007-009, EU/1/03/258/013, EU/1/03/258/017, EU/1/03/258/021. 4 mg/1000 mg: EU/1/03/258/010-012, EU/1/03/258/014, EU/1/03/258/018, EU/1/03/258/022. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gewöhnungseffekten und zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der „Austria-Codex Fachinformation“ zu entnehmen.**