

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **Търговско име на лекарствения продукт**
AVANDAMET 1 mg/500 mg филмирани таблетки

2. **Количествен и качествен състав**

Всяка таблетка съдържа 1 mg rosiglitazone (под формата на rosiglitazone maleate) и 500 mg metformin hydrochloride (отговарящи на 390 mg metformin основа).

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. **Лекарствена форма**

Филмирани таблетки.

Жълти филмирани таблетки, маркирани с "gsk" от едната страна и с "1/500" от другата.

4. **Клинични данни**

4.1 **Показания**

AVANDAMET е показан за лечение на захарен диабет тип II при пациенти, особено такива с наднормено тегло:

- при които не е възможно да се постигне достатъчен гликемичен контрол при самостоятелен перорален прием на максималната поносима доза metformin.
- като тройна перорална терапия в комбинация със sulphonylurea при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол въпреки приложената двойна перорална терапия с прием на максималната поносима доза metformin и sulphonylurea (виж раздел 4.4).

4.2. **Дозировка и начин на употреба**

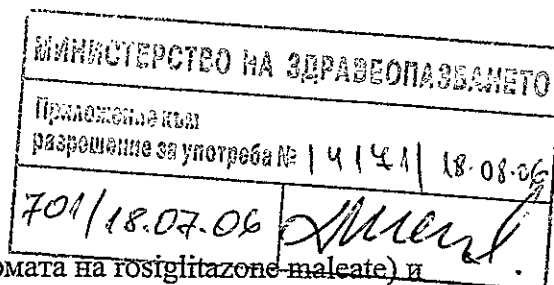
Обикновено началната доза AVANDAMET е 4 mg rosiglitazone дневно плюс 2000 mg metformin hydrochloride дневно (приемани под формата на две таблетки AVANDAMET 1 mg/500 mg, два пъти дневно).

При необходимост от по-добър контрол на гликемията, дозата на rosiglitazone може да бъде увеличена до 8 mg дневно след 8 седмици. Максималната препоръчителна дневна доза е 8 mg / 2000 mg (тази доза се постига чрез прием на две таблетки AVANDAMET 2 mg/500 mg два пъти дневно).

Повишаването на дозата на rosiglitazone (добавен към оптималната доза metformin) може да се предприеме преди пациентът да премине на лечение с AVANDAMET.

Може да се предприеме директна промяна от монотерапия с metformin към AVANDAMET, когато е клинично оправдано.

Приемът на AVANDAMET по време на или непосредствено след хранене може да намали симптомите от страна на гастроинтестиналната система, свързани с metformin.



Тройна перорална терапия (rosiglitazone, metformin и sulphonylurea) (виж раздел 4.4)

- Пациенти, приемащи metformin и sulphonylurea : когато е подходящо може да се започне лечение с AVANDAMET в дозировка 4 mg дневно rosiglitazone с metformin в доза, заместваща приеманата до момента.
- Пациенти на тройна перорална терапия : когато е подходящо AVANDAMET може да замести приеманите до момента дози rosiglitazone и metformin.

Когато е подходящо AVANDAMET може да бъде използван, за да замести едновременното лечение с rosiglitazone и metformin в двойната или тройна перорална терапия, за да се опрости лечението.

Пациенти в напреднала възраст

Бъбречната функция на пациентите в напреднала възраст, приемащи AVANDAMET, трябва да бъде редовно проследявана (виж раздели 4.3 и 4.4), тъй като metformin се екскретира чрез бъбреците и при пациентите в напреднала възраст бъбречната функция обикновено е намалена.

Пациенти с бъбречно увреждане

AVANDAMET не трябва да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност или увредена бъбречна функция, напр. нива на серумен креатинин $> 135 \mu\text{mol/l}$ при мъже и $> 110 \mu\text{mol/l}$ при жени и/или креатининов клирънс $< 70 \text{ ml/min}$ (виж раздели 4.3 и 4.4).

Деца и подрастващи

Няма данни за приложението на rosiglitazone при пациенти на възраст под 18 години. Следователно неговата употреба при тази възрастова група не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

AVANDAMET е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към rosiglitazone, metformin hydrochloride или някое от помощните вещества
- Сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (NYHA стадии I до IV)
- Остро или хронично заболяване, което може доведе до тъканна хипоксия като:
 - Сърдечна или дихателна недостатъчност
 - Пресен инфаркт на миокарда
 - Шок
- Чернодробно увреждане
- Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (виж раздел 4.4)
- Диабетна кетоацидоза или диабетна пре-кома
- Бъбречна недостатъчност или увредена бъбречна функция, напр. нива на серумен креатинин $> 135 \mu\text{mol/l}$ при мъже и $> 110 \mu\text{mol/l}$ при жени и/или креатининов клирънс $< 70 \text{ ml/min}$ (виж 4.4).
- Остри състояния, при които е възможна промяна на бъбречната функция като:
 - Дехидратация
 - Тежка инфекция
 - Шок
 - Вътресъдово прилагане на йодирани контрастни вещества (виж раздел 4.4)
- Кърмене.



Противопоказано е и приложението на AVANDAMET в комбинация с инсулин (виж раздел 4.4).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, което може да се наблюдава в резултат на натрупването на metformin. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, приемащи metformin, са наблюдавани главно при диабетно болни пациенти със значителна бъбречна недостатъчност. Честотата на случаите на лактатна ацидоза може и трябва да бъде намалена и чрез оценка на други рискови фактори като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност или други състояния, свързани с хипоксия.

Диагностициране:

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидотична диспнея, коремни болки и хипотермия, последвани от кома. Лабораторните находки с диагностично значение са намаление на рН на кръвта, плазмени лактатни нива над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. При подозрение за метаболитна ацидоза, приема на лекарствения продукт трябва да бъде прекратен и пациентът да бъде хоспитализиран незабавно (виж раздел 4.9).

Бъбречна функция

Тъй като metformin се екскретира чрез бъбреците, серумните нива на креатинина трябва да се проследяват редовно:

- най-малко веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция.
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на горната граница на нормалните стойности и при пациенти в напреднала възраст.

Намалената бъбречна функция при пациентите в напреднала възраст е честа и безсимптомна. Необходимо е особено внимание в случаите, когато бъбречната функция може да бъде нарушена, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение или при започване на терапия с нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти.

Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност

Rosiglitazone може да доведе до дозозависимо задръжане на течности, което може да влоши или провокира появата на сърдечна недостатъчност. Трябва да бъдат проследявани признаците и симптомите на задръжането на течности, включително покачването на теглото. Индивидуално трябва да бъде преценявана възможността задръжането на течности да е допринесло за покачване на теглото. Много рядко е съобщавано за бързо и прекомерно покачване на теглото като признак на задръжане на течности. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, особено при тези с намалени компенсаторни възможности на миокарда. Лечението с AVANDAMET трябва да бъде прекратено, ако се наблюдава влошаване на състоянието на сърдечната дейност. При клиничните изпитвания е наблюдавана по-голяма честота на случаите на сърдечна недостатъчност при прилагането на rosiglitazone в комбинация с insulin. Следователно, прилагането на AVANDAMET в комбинация с инсулин е противопоказано. По-често е съобщавано за сърдечна недостатъчност и при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, при пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Тъй като нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти и rosiglitazone се свързват със задръжане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от отоци.

Проследяване на чернодробните функции

В пост-регистрационният период, макар и рядко е съобщавано за хепатоцелуларна дисфункция (виж раздел 4.8). Опитът от приложение на rosiglitazone при пациенти със завишени стойности на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горна граница на нормалните стойности) е ограничен. Затова нивото на чернодробните ензими трябва да бъде проверено преди началото на лечението с AVANDAMET при всички пациенти и периодично след това, базирано на клинична преценка. Лечение с AVANDAMET не трябва да се започва при пациенти с повишени над нормалните граници нива на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горна граница на нормалните стойности) или при каквито и да е признаци за чернодробно заболяване. Ако ALT нивата са повишени до >3 пъти над горната граница на нормалните стойности по време на терапията с AVANDAMET трябва да бъдат повторно изследвани, колкото се може по-скоро. Ако ALT нивата остават повишени до >3 пъти над горната граница на нормалните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако при някой от пациентите се наблюдават симптоми, предполагащи нарушение на чернодробните функции, които могат да включват необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия и/или тъмна урина, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени. Решението за продължаване на лечението на пациента с AVANDAMET трябва да се основава на клиничната преценка до получаване на лабораторните резултати. При наличие на жълтеница, лечението с лекарството трябва да бъде прекратено.

Покачване на теглото

При клиничните изследвания с rosiglitazone е наблюдавано дозосвързано повишаване на теглото. Следователно, теглото на пациентите трябва да бъде внимателно проследявано.

Анемия

Лечението с rosiglitazone се асоциира с дозосвързано понижаване на нивата на хемоглобин. При пациенти с ниски нива на хемоглобин преди започване на терапията има повишен риск от анемия по време на лечението с AVANDAMET.

Хипогликемия

Пациентите, получаващи AVANDAMET в тройната перорална терапия със sulphonylurea, могат да бъдат изложени на риск от дозосвързана хипогликемия, затова може да е необходимо намаляване на дозата на sulphonylurea.

Оперативни интервенции

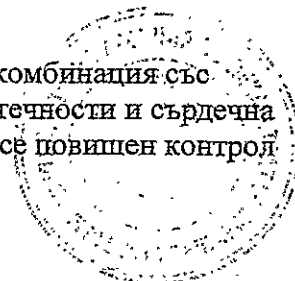
Тъй като AVANDAMET съдържа metformin hydrochloride, лечението трябва да се прекъсне 48 часа преди планова операция с обща анестезия и не трябва да се започва отново по-рано от 48 часа след това.

Прилагане на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото прилагане на йодирани контрастни вещества при радиологични проучвания може да доведе до бъбречна недостатъчност. Следователно, тъй като едно от лекарствените вещества на AVANDAMET е metformin, AVANDAMET не трябва да се приема преди или по време на тестове и приемът му не трябва да се подновява по-рано от 48 часа след това и преди да е направена повторна оценка на бъбречната функция и да е установено че е нормална (виж раздел 4.5).

Тройна перорална терапия

Употребата на AVANDAMET в тройната перорална терапия, в комбинация със sulphonylurea, може да бъде свързана с повишен риск от задържане на течности и сърдечна недостатъчност, както и с хипогликемия (виж раздел 4.8). Препоръчва се повишен контрол



на пациентите, може да е необходима корекция на дозата на sulphonylurea. Решението за започване на тройна перорална терапия трябва да включва разглеждане на алтернативата за преминаване на пациента на инсулин.

Други предпазни мерки

По време на клиничните изпитвания, rosiglitazone е приеман от жени в пременопауза. Макар че в предклиничните изпитвания е наблюдаван хормонален дисбаланс (виж раздел 5.3), не са установени значителни нежелани реакции, свързани с менструалните смущения. Като следствие от подобрената инсулинова чувствителност, може да се наблюдава подновяване на овулацията при пациентки, при които тя е липсвала вследствие на инсулинова резистентност. Пациентките трябва да бъдат предупредени за риска от забременяване (виж раздел 4.6).

Трябва да се внимава при едновременно прилагане на AVANDAMET със CYP2C8 инхибитори (напр. gemfibrozil) или индуктори (напр. rifampicin), поради влияние върху фармакокинетиката на rosiglitazone (виж раздел 4.5). Освен това AVANDAMET трябва да се използва с внимание при едновременно приложение с катйонни лекарства, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. cimetidine), поради влияние върху фармакокинетиката на metformin (виж раздел 4.5). Нивото на кръвната захар трябва да се проследява внимателно. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на AVANDAMET или промяна в лечението на диабета.

Всички пациенти трябва да продължат да спазват диетата си с правилно разпределение на приема на въглехидрати през деня. Пациентите с наднорменотегло трябва да продължат нискоенергийната си диета.

Обичайните лабораторни тестове за проследяване на диабета трябва да се правят редовно.

Таблетките AVANDAMET съдържат лактоза и следователно не трябва да се прилагат при пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

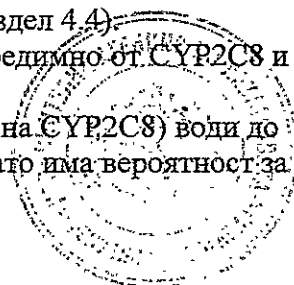
Не са провеждани официални изпитвания за взаимодействия на AVANDAMET, но едновременната употреба на лекарствените вещества при пациенти по време на клинични изпитвания и при широкото им клинично приложение не са довели до каквито и да било неочаквани взаимодействия. Посочените по-долу данни отразяват наличната информация за лекарствените вещества (rosiglitazone и metformin) поотделно.

Налице е повишен риск от развитие на лактатна ацидоза при остро алкохолно отравяне (особено в случаи на гладуване, непълноценно хранене или чернодробна недостатъчност) в резултат на едно от лекарствените вещества на AVANDAMET metformin (виж раздел 4.4). Да се избягва приема на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Катйонните лекарства, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. cimetidine), могат да взаимодействат с metformin, конкурирайки се за общи ренални тубулни транспортни системи. Изпитване, проведено със седем здрави доброволци, е показало, че cimetidine, предписан в доза 400mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция на metformin (AUC) до 50% и C_{max} до 81%. Затова, когато едновременно се предписват катйонни лекарства, елиминиращи се чрез ренална тубулна секреция, трябва да се обмисли строго проследяване на гликемичния контрол, коригиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промяна в лечението на диабета (виж раздел 4.4).

In vitro изследванията показват, че rosiglitazone се метаболизира предимно от CYP2C8 и само незначително количество от CYP2C9.

Съвместното прилагане на rosiglitazone с gemfibrozil (инхибитор на CYP2C8) води до двойно увеличаване на плазмените концентрации на rosiglitazone. Тъй като има вероятност за



увеличаване риска от свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, може да е необходимо намаляване на препоръчаната доза *rosiglitazone*. Трябва да се обмисли стриктно проследяване нивото на кръвната захар и промени в лечението на диабета (виж раздел 4.4).

Съвместното прилагане на *rosiglitazone* с *rifampicin* (индуктор на CYP2C8) довежда до намаляване с 66% на плазмените концентрации на *rosiglitazone*. Може да е необходимо коригиране на препоръчаната доза. Трябва да се обмисли стриктно проследяване нивото на кръвната захар и промени в лечението на диабета (виж раздел 4.4).

Не се очакват клинично значими взаимодействия с CYP2C9 субстрати или инхибитори.

Едновременното прилагане на *rosiglitazone* с пероралните антихипергликемични лекарства *glibenclamide* и *acarbose* не води до клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с *digoxin*, субстрата на CYP2C9 - *warfarin*, субстратите на CYP3A4 - *nifedipine*, *ethinylestradiol* или *norethindrone* след едновременното прилагане с *rosiglitazone*.

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, която да предизвика натрупване на *metformin* и риск от лактатна ацидоза. Приемът на *metformin* трябва да се преустанови преди или по време на теста и да не се започва отново до 48 часа след това и само ако преоценката е показала, че бъбречната функция е нормална.

Комбинации, налагащи специални предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (приложени системно или локално), бета-2-агонистите и диуретиците проявяват хипергликемичната активност. Пациентите трябва да бъдат информирани за това като се правят по-чести кръвни тестове за проследяване нивото на глюкозата в кръвта, особено при започване на лечението. При необходимост, дозата на антихипергликемичният лекарствен продукт може да се промени по време на лечението с друг лекарствен продукт и при преустановяване на приема му.

АСЕ-инхибиторите могат да понижат нивото на глюкозата в кръвта. При необходимост, дозата на антихипергликемичният лекарствен продукт трябва да се промени по време на лечението с друг лекарствен продукт и при преустановяване на приема му.

4.6. Бременност и кърмене

Няма налични клинични или предклинични данни за прилагането на AVANDAMET по време на бременност или кърмене.

Няма достатъчно данни от прилагането на *rosiglitazone* при бременни жени. Изследванията при животни са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Възможният риск при хора е неизвестен.

Следователно, AVANDAMET не трябва да се прилага по време на бременността. Ако пациентката желае да забременее или ако забременее, лечението с AVANDAMET трябва да бъде преустановено, освен ако очакваната полза за майката надвишава всеки възможен риск за плода.

Както *rosiglitazone*, така и *metformin* са открити в млякото на експериментални животни. Не е известно дали кърменето ще доведе до излагане на кърмачето на действието на лекарството. Следователно, AVANDAMET не трябва да бъде приеман от жени, които кърмят (виж раздел 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани или са наблюдавани незначителни ефекти на AVANDAMET върху способността за шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните от двойно слепи изпитвания потвърждават, че профила на безопасност при едновременна употреба на rosiglitazone и metformin е подобен на комбинирания профил на нежеланите лекарствени реакции на двете лекарства. Ограничените данни с AVANDAMET са също в съгласие с този комбиниран профил на нежеланите лекарствени реакции.

Нежеланите лекарствени реакции*, докладвани по-често (> 0.2%) от тези на сравнителното лекарство, при пациенти, приемащи rosiglitazone и metformin в двойна перорална терапия и rosiglitazone в тройна перорална терапия с metformin и sulphonylurea, са посочени по-долу по системи, органи и абсолютна честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, < 1/10), не чести ($\geq 1/1000$, < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000), много редки (< 1/10 000).

* определени като събития с подозирана/възможна връзка с лечението, докладвани за повече от един изолиран случай

Rosiglitazone и metformin в двойна перорална терапия

Представените тук данни се отнасят за rosiglitazone, добавен към metformin. Няма изпитвания за metformin, добавен към rosiglitazone.

Нарушения в кръвната и лимфната система

Чести: анемия.

Нарушения в метаболизма и храненето

Чести: хипогликемия.

Не чести: хиперлипидемия, влошаване на захарния диабет, хиперхолестеролемия, покачване на теглото, анорексия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: флатуленция, гадене, повръщане, гастрит.

Не чести: запек.

Общи нарушения и проблеми в мястото на приложение

Не чести: ограничен оток.

Rosiglitazone в тройна перорална терапия с metformin и sulphonylurea

Нарушения в кръвната и лимфната система

Чести: анемия.

Не чести: гранулоцитопения.

Нарушения в метаболизма и храненето

Много чести: хипогликемия

Чести: хиперхолестеролемия, покачване на теглото, хиперлипидемия.

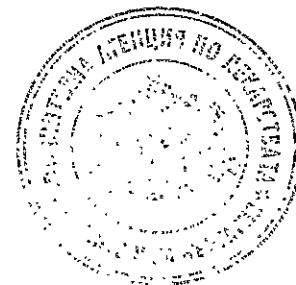
Не чести: анорексия.

Нарушения в нервната система

Не чести: главоболие, замаяване.

Сърдечни нарушения

Не чести: сърдечна недостатъчност.



Стомашино-чревни нарушения

Чести: гадене.

Не чести: диспепсия.

Скелетномускулни и съединителнотъканни нарушения

Не чести: миалгия.

Общи нарушения и проблеми в мястото на приложение

Чести: оток.

При двойно-слепи изпитвания е наблюдаван оток (обикновено свързан с дозата) при пациенти, лекувани с *rosiglitazone* като двойна перорална терапия с *metformin* (5,2%) и като тройна перорална терапия (12,1%).

Сърдечна недостатъчност се среща не често по време на двойно-слепи клинични изпитвания на *rosiglitazone* в двойна перорална терапия с *metformin* (0,2%), но е докладвана с по-висок обхват по време на изпитвания на *rosiglitazone* в комбинация с инсулин (2,5%). Честотата на сърдечната недостатъчност при тройна перорална терапия е 1,4% в основно двойно-сляпо изпитване.

При двойно-слепи изпитвания, свързана с дозата хипогликемия настъпва когато *rosiglitazone* се прилага в комбинация със *sulphonylurea* в тройна перорална терапия (30,7%).

В повечето случаи анемията е свързана с дозата и е с по-висока честота, когато *rosiglitazone* е използван в комбинация с *metformin*. Нежелани реакции на хиперхолестеролемия са докладвани при 2,1 % от пациентите, лекувани с *rosiglitazone* и *metformin* в двойна перорална терапия и при 5,3% от пациентите, лекувани с тройна перорална терапия. Повишените нива на общия холестерол са свързани както с повишаване на LDLc, така и на HDLc, но отношението общ холестерол:HDLc остава непроменено или се подобрява при дългосрочните изпитвания. Като цяло, тези нежелани реакции са били леки до средно тежки и обикновено не са изисквали прекъсване на лечението.

Честотата на всички нежелани лекарствени реакции от страна на черния дроб и жлъчната система е била < 1,5 % при всяка лекувана група и е била подобна на честотата в групата на плацебо.

В повечето случаи увеличението на теглото е свързано с дозата. В 24-месечни изпитвания, лечението с *rosiglitazone* като двойна перорална терапия с *metformin* е свързано със средно увеличение на теглото от 4,5 % (4,1 kg). Като тройна перорална терапия, *rosiglitazone* се свързва със средно увеличение на теглото от 4,3% (4,0 kg) на 44-та седмица.

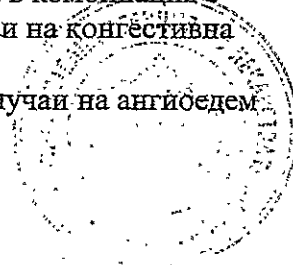
Допълнителна информация за отделните лекарствени вещества на фиксираната доза комбинацията*Rosiglitazone*

При двойно-слепи клинични изпитвания с *rosiglitazone*, честотата на повишаване на ALT (аланин аминотрансфераза) повече от три пъти над горната граница на нормалните стойности е еднаква с тази при плацебо (0,2 %).

В пострегистрационния период са били докладвани редки случаи на повишаване нивото на чернодробните ензими и хепатоцелуларна дисфункция. Макар че, в много редки случаи е било съобщавано за фатален изход, причинно-следствена връзка с лекарствения продукт не е установена.

В пострегистрационния период, за *rosiglitazone* като монотерапия и в комбинация с други перорални антидиабетни продукти, са били докладвани редки случаи на конгестивна сърдечна недостатъчност и белодробен оток.

В пострегистрационния период са били съобщавани много редки случаи на ангиоедем и уртикария.



В пострегистрационния период са били съобщавани много редки случаи на бързо и прекомерно покачване на теглото.

Metformin

Много често се появяват гастроинтестинални симптоми като гадене, повръщане, диария, болки в корема и загуба на апетит. Те се наблюдават по-често в началото на лечението и при повечето случаи изчезват спонтанно.

Често се съобщава за поява на метален вкус в устата.

Много рядко е съобщавано за умерено зачервяване при някои пациенти със свръхчувствителност.

Много рядко при пациенти, лекувани продължително с metformin, е наблюдавано намаление на резорбцията на витамин В₁₂ и намаление на серумните му нива. Като цяло това няма клинична значимост.

Лактатна ацидоза (0,03 случая/1,000 пациент-години) се наблюдава много рядко (виж раздел 4.4).

4.9 Предозиране

Няма налични данни по отношение на предозиране на AVANDAMET.

Данните за предозиране на rosiglitazone при хора са ограничени. В клинични изпитвания с доброволци, rosiglitazone е приеман като единична перорална доза до 20 mg и се понася добре.

Значително предозиране на metformin (или едновременно съществуващи рискови фактори за лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която е спешно състояние и трябва да бъде лекувана в болница.

В случай на предозиране се препоръчва започването на подходящо поддържащо лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и metformin е хемодиализата. Обаче, rosiglitazone се свързва във висока степен с белтъците и не се отстранява с хемодиализа.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологична група: Combination of oral blood glucose lowering drugs

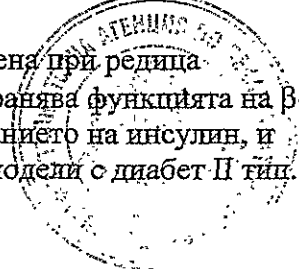
АТС код: A10BD 03

AVANDAMET комбинира два антихипергликемични агенти с допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип II: rosiglitazone maleate, който принадлежи към групата на тиазолидиндионите и metformin hydrochloride, принадлежащ към групата на бигванидите. Тиазолидиндионите действат основно чрез намаляване на инсулиновата резистентност, а бигванидите основно чрез намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб.

Rosiglitazone

Rosiglitazone е селективен агонист на PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) нуклеарен рецептор и е в групата на тиазолидиндион антидиабетичните лекарства. Той намалява гликемията чрез намаляване на инсулиновата резистентност в мастната тъкан, скелетната мускулатура и черния дроб.

Антихипергликемичната активност на rosiglitazone е установена при редица животински модели с диабет II тип. В допълнение, rosiglitazone съхранява функцията на β -клетките както личи от увеличената маса на островчетата и съдържанието на инсулин, и предотвратява развитието на явна хипергликемия при животински модели с диабет II тип.



Rosiglitazone не стимулира секрецията на инсулин от панкреаса и не предизвиква хипогликемия при плъхове и мишки. Основният метаболит (парахидроксисулфат) с голям афинитет към разтворимия човешки PPAR γ показва относително силно действие при изследване на глюкозния толеранс, направен при мишки с наднормено тегло. Клиничното значение на това наблюдение не е напълно изяснено.

По време на клинични изпитвания е установено, че ефектът на намаляване на нивото на глюкозата с rosiglitazone е с постепенно начало като се наблюдава, почти максимално намаляване на плазмената глюкоза на гладно (FPG) около 8 седмици след началото на лечението. Подобреният гликемичен контрол е свързан с намаляване нивото на глюкозата постпрандиално и на гладно.

Лечението с rosiglitazone се свързва с повишаване на теглото. В механистични проучвания е установено, че покачването на теглото се дължи предимно на увеличена подкожна мастна тъкан с намалена висцерална и интрахепателна мастна тъкан.

В съответствие с механизма му на действие, rosiglitazone в комбинация с metformin понижава инсулиновата резистентност и подобрява функцията на β -клетките на панкреаса. Подобреният гликемичен контрол се свързва и със значителното намаляване на свободните мастни киселини. Като резултат от различния, но допълващ се механизъм на действие, комбинираното лечение с rosiglitazone и metformin води до адитивни ефекти върху гликемичния контрол при пациенти с диабет II тип.

При изследвания с максимална продължителност 3 години, rosiglitazone, даван веднъж или два пъти дневно в двойна перорална терапия с metformin води до продължително подобряване на гликемичния контрол (FPG или HbA1c). По-изразен ефект на намаляване на глюкозата е наблюдаван при пациенти със затлъстяване. Тъй като не е завършено насоченото изследване с rosiglitazone, дълготрайни ползи, свързани с подобрения гликемичен контрол не са демонстрирани.

На 18-тия месец от продължаващо дългосрочно сравнително изпитване, rosiglitazone в двойна перорална терапия с metformin е показал същата ефикасност за намаляване на HbA1c, както и комбинацията от sulphonylurea плюс metformin.

Не са завършени изследванията, оценяващи дълготрайното повлияване на сърдечната дейност на пациенти, лекувани с rosiglitazone в комбинация с metformin.

Metformin

Metformin е бигванид с антихипергликемични ефекти, намаляващ нивата на плазмената глюкоза както на гладно, така и след нахранване. Той не стимулира инсулиновата секреция и поради това не води до хипогликемия.

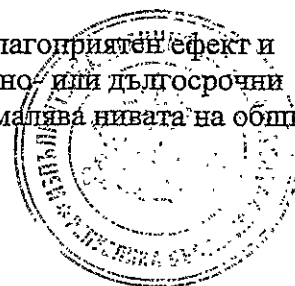
Metformin може да оказва действието си чрез три механизма:

- намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб, като инхибира гликонеогенезата и гликогенолизата.
- в мускулите умерено повишава инсулиновата чувствителност, подобрява периферното захващане на глюкозата и използването ѝ.
- забавя резорбцията на глюкозата в червата.

Metformin стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген, въздействайки на гликоген синтетазата.

Metformin повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

При хора, освен по отношение на гликемията, metformin има благоприятен ефект и върху липидния метаболизъм. Това е доказано в контролирани, средно- или дългосрочни клинични изпитвания за терапевтични дози metformin: metformin намалява нивата на общия холестерол, LDLc и триглицеридите.



По време на проспективно рандомизирано изпитване (UKPDS) е установена дългосрочна полза от интензивния контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип II. Анализите на резултатите на пациенти с наднормено тегло, лекувани с metformin след неуспешна самостоятелно прилагана диета, са показали:

- Значително намаление на абсолютния риск за всяко от усложненията, свързани с диабета, при групата на metformin (29,8 случая/1,000 пациент-години) спрямо групата на самостоятелно прилагана диета (43,3 случая/1,000 пациент-години), $p=0,0023$ и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфанилурейни продукти и монотерапия с инсулин (40.1 случая /1,000 пациент-години), $p=0.0034$
- Значително намаление на абсолютния риск от свързаната с диабета смъртност: metformin 7,5 случая/1,000 пациент-години, само на диета 12,7 случая/1,000 пациент-години, $p=0,017$
- Значително намаление на абсолютния риск от обща смъртност: metformin 13,5 случая/1,000 пациент-години спрямо самостоятелно прилагана диета 20,6 случая/1,000 пациент-години ($p=0.011$), и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфанилурейни продукти и монотерапия с инсулин 18,9 случая/1,000 пациент-години ($p=0,021$)
- Значително намаление на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: metformin 11 случая/1,000 пациент-години, самостоятелно прилагана диета 18 случая/1,000 пациент-години ($p=0,01$).

5.2. Фармакокинетични свойства

AVANDAMET

Резорбция:

Не са наблюдавани статистически значими разлики между характеристиките на резорбцията на rosiglitazone и metformin в таблетка AVANDAMET и тези, получени съответно от таблетки rosiglitazone maleate и metformin hydrochloride.

Приемът на храна не оказва ефект върху AUC на rosiglitazone или metformin при прилагане на AVANDAMET на здрави доброволци. След прием на храна C_{max} е било най-ниско (22 % rosiglitazone и 15 % metformin), а t_{max} е забавено (с приблизително 1,5 часа за rosiglitazone и 0,5 часа за metformin). Този ефект на храната не се приема за клинично значим.

Посочените по-долу данни отразяват фармакокинетичните свойства на отделните лекарствени вещества на AVANDAMET.

Rosiglitazone

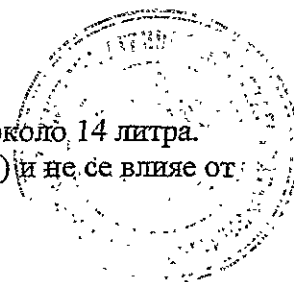
Резорбция:

Абсолютната бионаличност на rosiglitazone след перорална доза от 4 mg или 8 mg е около 99 %. Пикът в плазмените концентрации на rosiglitazone се наблюдава около 1 час след приема. Плазмените концентрации са приблизително пропорционални на дозировката в обсега на терапевтичната доза.

Приемането на rosiglitazone с храна не води до промени в общата експозиция (AUC), макар че се наблюдава леко понижаване на C_{max} (около 20-28 %) и забавяне на T_{max} (с приблизително 1,75 часа), сравнено с дозирането на гладно. Тези малки промени не са клинично значими и следователно, не е необходимо приемането на rosiglitazone да бъде обвързано с храненето. Резорбцията на rosiglitazone не се променя от увеличаване на стомашното pH.

Разпределение:

При здрави доброволци обемът на разпределение на rosiglitazone е около 14 литра. Свързването на rosiglitazone с плазмените протеини е високо (около 99,8 %) и не се влияе от



концентрацията или възрастта. Свързването на основния метаболит (para-hydroxy-sulphate) с протеините е много високо (> 99,99 %).

Метаболизъм:

Метаболизмът на rosiglitazone е продължителен като не се отделя непроменено изходно съединение. Основните пътища на метаболизъм са N-диметилиране и хидроксилиране, последвано от конюгация със сулфати и глюкуронова киселина. При човек, приносът на основния метаболит (para-hydroxy-sulphate) за цялостната активност на rosiglitazone като антидиабетно средство не е напълно изяснен и не може да се изключи, че метаболитът допринася за активността. Това обаче не е свързано с проблем относно безопасността на лекарството по отношение на пациентите или определени групи, тъй като чернодробното увреждане е противопоказание и във клиничните изпитвания фаза III са били включени значителен брой пациенти над 60 години и пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

In vitro изпитванията показват, че rosiglitazone се метаболизира предимно от CYP2C8, с незначително участие на CYP2C9.

Тъй като няма значително *in vitro* инхибиране на CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A или 4A с rosiglitazone, съществува малка вероятност за значителни взаимодействия на метаболитна основа с лекарства, метаболизирани от тези P450 ензими. *In vitro*, rosiglitazone показва умерено инхибиране на CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) и слабо инхибиране на CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) (виж част 4.5). *In vivo* изпитване за лекарствено взаимодействие с warfarin показва, че rosiglitazone не взаимодейства със субстратите на CYP2C9 *in vivo*.

Елиминиране:

Общият плазмен клирънс на rosiglitazone е около 3 l/h и крайният елиминационен полуживот на rosiglitazone е около 3 до 4 часа. Няма данни за неочаквано кумулиране на rosiglitazone след дозиране веднъж или два пъти дневно. Основният път на отделяне е чрез урината, като две-трети от дозата се отделят по този начин, а отделеното количество чрез фекалиите се изчислява на около 25 % от дозата. В урината и фекалиите лекарството не се отделя в непроменен вид. Елиминационният полуживот, определен чрез радиоактивност е около 130 часа. Това показва много бавно елиминиране на метаболитите. При многократно въвеждане се очаква кумулиране на метаболитите в плазмата, особено на основния метаболит (para-hydroxy-sulphate), за който се очаква 8 пъти по-голямо кумулиране.

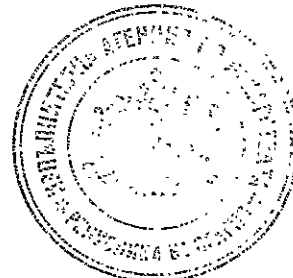
Специфични групи:

Пол: При фармакокинетични анализи на изследваната популация, не са отбелязани различия във фармакокинетиката на rosiglitazone при мъже и жени.

Пациенти в напреднала възраст: При обобщени фармакокинетични анализи на изследваната популация, не е наблюдавано значимо повлияване на фармакокинетиката на rosiglitazone, обусловено от възрастта.

Чернодробно увреждане: При циротични пациенти с умерена форма (Child-Pugh B) на чернодробно увреждане, стойностите под кривата C_{max} и AUC за несвързаната фракция са от 2 до 3 пъти по-високи от тези при здрави лица. Наблюдаваната разлика в стойностите между отделните пациенти е голяма, тя достига до 7 кратна разлика в стойностите под кривата AUC за несвързаната фракция, между пациентите.

Бъбречна недостатъчност: Няма клинично значими различия във фармакокинетиката на rosiglitazone при пациенти с бъбречно увреждане или при тези в краен стадий на бъбречно заболяване, на хронична хемодиализа.



Metformin

Резорбция:

След прием на перорална доза t_{max} се достига за 2,5 часа. Абсолютната бионаличност след прием на таблетка metformin от 500 mg е приблизително 50-60 % при здрави лица. След перорален прием във фекалиите остават нерезорбирани 20-30 %.

След перорален прием резорбцията на metformin е с насищане и е непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на резорбцията на metformin е нелинейна. При прием на обичайни дози metformin и нормален дозов режим, равновесни плазмени концентрации се достигат за 24-48 часа и обикновено са по-малки от 1 $\mu\text{g/ml}$. В контролирани клинични изпитвания максималните плазмени нива на metformin (C_{max}) не са превишили 4 $\mu\text{g/ml}$, дори и при максимални дози.

Приемът на храна намалява степента и леко забавя резорбцията на metformin. След прием на доза от 850 mg, са наблюдавани 40 % по-ниска върхова плазмена концентрация, 25 % намаление на AUC и удължаване на времето за достигане на върхова плазмена концентрация с 35 min. Клиничното значене на това намаление не е изяснено.

Разпределение:

Свързването с плазмените белтъци е незначително. Metformin се разделя в еритроцитите. Пиковите концентрации в кръвта са по-ниски от тези в плазмата и се наблюдават приблизително по същото време. Най-вероятно червените кръвни клетки представляват вторична област на разпределение. Средната V_d е била в рамките на 63 – 276 литра.

Метаболизъм:

Metformin се екскретира непроменен в урината. При хората не са установени метаболитни продукти.

Елиминиране:

Бъбречният клирънс на metformin е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че metformin се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорален прием крайното време на полуелиминиране е приблизително 6,5 часа. При нарушена бъбречна функция, бъбречният клирънс намалява пропорционално на креатинина и по този начин се удължава времето на полуелиминиране, което води до повишаване нивото на metformin в плазмата.

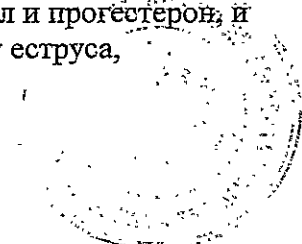
5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани изпитвания с животни с комбинираните продукти в AVANDAMET. Посочените по-долу данни са от самостоятелни изпитвания с rosiglitazone или metformin.

Rosiglitazone

Наблюдаваните в изпитвания при животни нежелани реакции, с възможно отношение към клиничното приложение на лекарствения продукт са както следва: увеличаване на плазменният обем, придружено от понижаване на параметрите на червените кръвни клетки и повишаване на теглото на сърцето. Също така е наблюдавано повишаване теглото на черния дроб, плазмената аланин аминотрансфераза (ALT) (само при кучета) и мастните тъкани. Подобни ефекти са наблюдавани и при други тиазолидиндиони.

В изпитвания за репродуктивна токсичност, прилагането на rosiglitazone на плъхове през втората половина на бременността се свързва със смърт на плода и забавено развитие. В допълнение, rosiglitazone подтиска синтезата на овариалните естрадиол и прогестерон, и понижава плазмените нива на тези хормони, което води до ефекти върху еструса, менструалния цикъл и фертилността (виж 4.4).



В модел животни с фамилна аденоматозна полипоза (FAP), лечението с rosiglitazone с доза 200 пъти по-висока от фармакологично активната, води до повишено туморно мултиплициране в дебелото черво. Значението на това откритие е неизяснено. Обаче, *in vitro* rosiglitazone допринася за диференциацията и обратимостта на мутагенните промени в човешки ракови клетки от дебелото черво. В допълнение, rosiglitazone не е показал генотоксичност при *in vivo* и *in vitro* генотоксични изследвания и няма доказателства за развитие на тумори на дебелото черво при изследвания с rosiglitazone при два вида гризачи в продължение на целия им живот.

Metformin

Предклиничните данни за metformin не откриват специфичен риск за хората на основата на конвенционални фармакологични изпитвания на безопасността, токсичността при многократно дозиране, генотоксичността, карциногенния потенциал и репродуктивната токсичност.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Сърцевина на таблетката	mg /tabs
Sodium starch glycollate	0,50
Hypromellose (E464)	20,50
Microcrystalline cellulose (E460)	32,00
Lactose monohydrate	5,67
Povidone (E1201)	15,00
Magnesium stearate	3,00
Филмово покритие в %w/w	
Hypromellose (E464)	10,63
Titanium dioxide (E171)	5,21
Macrogol	1,06
Iron Oxide Yellow (E172)	0,10

6.2 Физико-химични несъвместимости

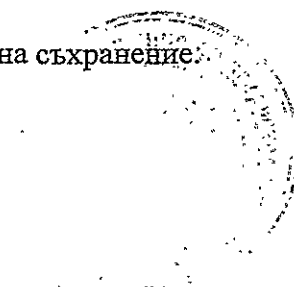
Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.



6.5 Данни за онаковката

Непрозрачни блистери (PVC/PVdC/алуминий). Картонена кутия, съдържаща 28, 56 и 112 таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SmithKline Beecham plc
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20040159

9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт
20.10.2003 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста
26.04.2006 г.

