

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **Търговско име на лекарствения продукт**

Avandia (Авандиа)

2. **Количествен и качествен състав**

Всяка таблетка от 8 mg съдържа rosiglitazone maleate, еквивалент на 8 mg rosiglitazone.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. **Лекарствена форма**

Филмирани таблетки:

Червено – кафяви таблетки с филмово покритие, маркирани с "GSK" от едната страна и "8" от другата страна.

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**

Rosiglitazone е показан за лечение на захарен диабет тип II:

като **монотерапия**

- при пациенти, особено такива с наднормено тегло, при които диабетът е неадекватно контролиран чрез диета и физически упражнения, и приложението на metformin е неподходящо поради противопоказания или непоносимост

като **двойна перорална терапия в комбинация**

- с metformin, при пациенти (особено такива с наднормено тегло) с недостатъчен гликемичен контрол въпреки приложената перорална монотерапия с максимални поносими дози metformin

- със sulphonylurea, само при пациенти, които са показали непоносимост към metformin или при тези, при които metformin е противопоказан и гликемичният контрол не е достатъчен въпреки приложената монотерапия със sulphonylurea

като **тройна перорална терапия в комбинация с**

- metformin и sulphonylurea, при пациенти (особено такива с наднормено тегло) с недостатъчен гликемичен контрол въпреки приложената перорална терапия с двойната комбинация (виж раздел 4.4).

4.2. **Дозировка и начин на приложение**

Засега опитът от клиничните изпитвания с rosiglitazone е ограничен до три години.

Дългосрочните ползи от лечението с rosiglitazone не са демонстрирани (виж раздел 5.1).

Обикновено терапията с rosiglitazone започва с доза от 4mg/ден. При необходимост от по-добър контрол на гликемията, след 8 седмици тази доза може да бъде увеличена до 8mg/ден.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-12244/30.05.06

688/17.01.06 *М. М. М.*



Rosiglitazone може да се приема веднъж или два пъти дневно.
Rosiglitazone може да се приема с или без храна.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага промяна в дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага промяна в дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност. Данните от приложението на rosiglitazone при пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) са ограничени и затова rosiglitazone трябва да се прилага внимателно при тези пациенти.

Пациенти с чернодробно увреждане

Rosiglitazone не трябва да се предписва на пациенти с чернодробно увреждане.

Деца и юноши

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

4.3. Противопоказания

Прилагането на rosiglitazone е противопоказано при пациенти с:

- известна свръхчувствителност към rosiglitazone или към някоя от другите съставки на таблетката, или
- сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (NYHA клас от I до IV), или
- чернодробно увреждане.

Rosiglitazone е противопоказан и за приложение в комбинация с инсулин.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Задържане на течности и сърдечна недостатъчност

Rosiglitazone може да доведе до дозозависимо задържане на течности, което може да влоши или провокира появата на сърдечна недостатъчност. Трябва да бъдат проследявани признаците и симптомите на задържането на течности, включително покачването на теглото. Индивидуално трябва да бъде преценявана възможността задържането на течности да е допринесло за покачване на теглото. Много рядко е съобщавано за бързо и прекомерно покачване на теглото като признак на задържане 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 rosiglitazone 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 rosiglitazone 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 (НПВЛС) и rosiglitazone се свързват със задържане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от отоци.



Проследяване на чернодробните функции

В пост-регистрационния период, макар и рядко е съобщавано за хепатоцелуларна дисфункция (виж раздел 4.8). Данните от приложение на rosiglitazone при пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната граница на нормалната стойност) са ограничени. Следователно нивото на чернодробните ензими трябва да бъде проверено преди началото на лечението с rosiglitazone при всички пациенти и периодично след това по клинична преценка. Лечение с rosiglitazone 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 rosiglitazone 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 rosiglitazone трябва да се основава на клиничната преценка до получаване на лабораторните резултати. При наличие на жълтеница, лечението с лекарството трябва да бъде прекратено.

Повишаване 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 хемоглобина. При пациенти с ниски нива на хемоглобин преди започване на терапията има повишен риск от анемия по време на лечението с rosiglitazone.

Хипогликемия

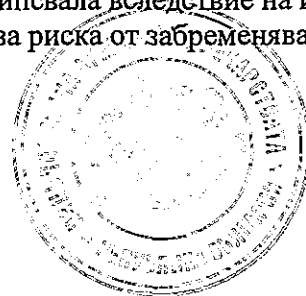
При пациентите, приемащи rosiglitazone като част от двойна или тройна комбинирана перорална терапия със sulphonylurea, е налице риск от дозозависима хипогликемия. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на sulphonylurea.

Тройна перорална терапия

Приемът на rosiglitazone като част от тройна перорална терапия в комбинация с metformin и sulphonylurea, може да доведе до повишени рискове от задържане на течности и сърдечна недостатъчност, както и от хипогликемия (виж раздел 4.8). Препоръчва се редовно проследяване на пациентите и намаляване на дозата на sulphonylurea при необходимост. Решението за започване на тройна перорална терапия трябва да се вземе след внимателно обмисляне на алтернативата за превключване към лечение с инсулин.

Други

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. Ако



пациентка иска да забременее или забременее, лечението трябва да бъде прекратено (виж раздел 4.6).

Rosiglitazone трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Rosiglitazone трябва да се прилага с внимание при едновременен прием с CYP2C8 инхибитори (напр. gemfibrozil) или с CYP2C8 индуктори (напр. rifampicin). Гликемичният контрол трябва да се проследява редовно. Трябва да се има предвид промяна на дозата на rosiglitazone в рамките на препоръчителната дозировка или промяна в схемата на лечение на диабета (виж раздел 4.5).

Таблетките AVANDIA съдържат лактоза и поради тази причина не трябва да се прилагат при пациенти с рядко срещаните наследствени заболявания - непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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

Едновременното приложение на rosiglitazone с gemfibrozil (инхибитор на CYP2C8) води до двукратно повишаване на плазмените концентрации на rosiglitazone. Възможността за повишаване на риска от дозозависими нежелани лекарствени реакции може да наложи понижаване на дозата на rosiglitazone. Трябва да се има предвид внимателно проследяване на гликемичния контрол (виж раздел 4.4).

Едновременното приложение на rosiglitazone с rifampicin (индуктор на CYP2C8) води до намаляване на плазмените концентрации на rosiglitazone с 66 %. Не може да се изключи възможността други индуктори (напр. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион) също да повлияват експозицията на rosiglitazone. Това може да наложи повишаване на дозата на rosiglitazone. Трябва да се има предвид внимателно проследяване на гликемичния контрол (виж раздел 4.4).

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

Едновременното прилагане с антидиабетните лекарства metformin, glibenclamide и acarbose не води до клинично значими фармакокинетични взаимодействия с rosiglitazone. Умереното приемане на алкохол с rosiglitazone не повлиява гликемичния контрол.

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

4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за прилагането на rosiglitazone при бременни жени.

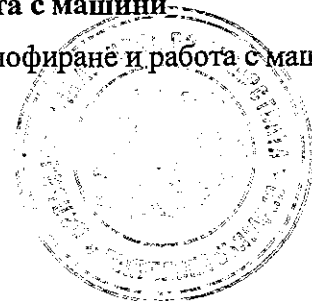
Изследванията при животни са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3).

Възможният риск при хора е неизвестен. Rosiglitazone не трябва да бъде прилаган по време на бременност.

В млякото на експериментални животни е открит rosiglitazone. Не е известно дали кърменето ще доведе до излагане на кърмачето на действието на лекарството. Следователно, rosiglitazone не трябва да бъде приеман от жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции*, докладвани по-често (> 0,2 %) в сравнение с placebo (монотерапия) или сравнителното лекарство (комбинирана терапия) и за повече от един случай при пациенти, приемащи rosiglitazone в двойно слепи изпитвания са посочени по-долу. Те са подредени по системи, органи и абсолютна честота. Честотата на случаите е дефинирана като: чести $\geq 1/100$, < 1/10; не чести $\geq 1/1000$, < 1/100.

* определени като събития с подозирана/възможна връзка с лечението както са съобщени от изследователя

МОНОТЕРАПИЯ С ROSIGLITAZONE

Нарушения от страна на кръвоносната и лимфната система

Чести: анемия.

Нарушения в метаболизъм и хранене

Чести: хиперхолестеролемия.

Не чести: хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, покачване на теглото, повишен апетит.

Нарушения от страна на нервната система

Не чести: парестезия.

Гастро-интестинални нарушения

Не чести: флатуленция.

Нарушения на пикочо-половата система

Не чести: глюкозурия

ROSIGLITAZONE В ДВОЙНА КОМБИНИРАНА ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ С METFORMIN

Нарушения от страна на кръвоносната и лимфната система

Чести: анемия.

Нарушения в метаболизъм и хранене

Чести: хипогликемия.

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

Гастро-интестинални нарушения

Чести: флатуленция, гадене, повръщане, гастрит

Не чести: запек.

Общи нарушения и промени в мястото на приложение

Не чести: оток



ROSIGLITAZONE В ДВОЙНА КОМБИНИРАНА ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ СЪС SULPHONYLUREA

Нарушения от страна на кръвоносната и лимфната система

Чести: тромбоцитопения, анемия

Не чести: левкопения

Нарушения в метаболизъм и хранене

Чести: хипогликемия, увеличаване на теглото, хиперлипидемия.

Не чести: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, повишен апетит.

Нарушения от страна на нервната система

Не чести: замаяност.

Нарушения от страна на дихателната система, гърдния кош и медиастинума

Не чести: задух.

Гастро-интестинални нарушения

Не чести: флатуленция.

Жлъчно-чернодробни нарушения

Не чести: нарушения в чернодробната функция.

Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан

Чести: оток на лицето

Общи нарушения и промени в мястото на приложение

Чести: оток

Не чести: умора.

ROSIGLITAZONE В ТРОЙНА КОМБИНИРАНА ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ С METFORMIN И SULPHONYLUREA

Нарушения от страна на кръвоносната и лимфната система

Чести: анемия

Не чести: гранулоцитопения.

Нарушения в метаболизъм и хранене

Много чести: хипогликемия

Чести: хиперхолестеролемия, повишаване на теглото, хиперлипидемия

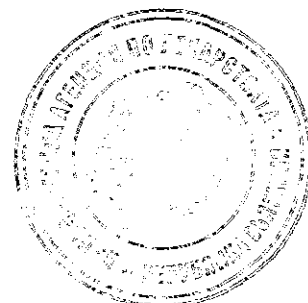
Не чести: анорексия.

Нарушения от страна на нервната система

Не чести: главоболие, замаяност.

Сърдечни нарушения

Не чести: сърдечна недостатъчност.



Гастро-интестинални нарушения

Чести: гадене

Не чести: диспепсия.

Нарушения на мускулите, костите и съединителната тъкан

Не чести: миалгия

Общи нарушения и промени в мястото на приложение

Чести: оток

Следните нежелани реакции са докладвани по честота (изразена в %).

В двойно слепи изпитвания е наблюдаван оток (обикновено дозозависим) при 5,4 % от пациентите на монотерапия с rosiglitazone, при 5,2 % от пациентите на двойна перорална терапия с metformin, при 10,4 % от пациентите на двойна перорална терапия със sulphonylurea и при 12,1 % от пациентите на тройна перорална терапия.

В двойно слепи клинични изпитвания при монотерапия с rosiglitazone не е наблюдавана често сърдечна недостатъчност (0,2 %), както и при двойна перорална терапия със sulphonylurea (0,5 %) или с metformin (0,2 %), но е съобщавана пет пъти по-често по време на изпитванията, при които rosiglitazone е комбиниран с инсулин (2,5%). При тройната перорална терапия по време на основното двойно сляпо изпитване е установена сърдечна недостатъчност с честота 1,4 %.

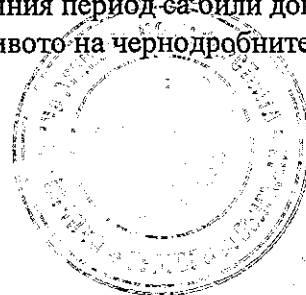
В плацебо-контролирано едногодишно изпитване при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност клас I и II по NYHA е наблюдавано влошаване или вероятно влошаване на заболяването при 6,4 % от пациентите, лекувани с rosiglitazone, в сравнение с 3,5 % от пациентите на плацебо.

В пострегистрационния период са били докладвани редки случаи (честота $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) на конгестивна сърдечна недостатъчност и белодробен оток при пациентите, приемащи rosiglitazone като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарства.

В двойно-слепите проучвания е наблюдавана дозозависима хипогликемия при комбинирането на rosiglitazone със sulphonylurea при двойна и тройна перорална терапия (съответно 9,7 % и 30,7 %).

Обикновено анемията е свързана с дозата и честотата на случаите на анемия е висока, когато rosiglitazone е прилаган в комбинация с metformin. Хиперхолестеролемия е докладвана при до 5,3 % от пациентите, лекувани с rosiglitazone (като монотерапия, двойна или тройна перорална терапия). Повишаването на нивото на общия холестерол се свързва с повишаване както на LDLc, така и на HDLc, но съотношението между общия холестерол и HDLc остава непроменено или се подобрява при дългосрочни изследвания. Общо, тези нежелани реакции, свързани с хиперхолестеролемия, са били леки до средно тежки и обикновено не са изисквали прекъсване на лечението.

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 %) и по-ниска от тази при активните контроли (0,5 % metformin/sulphonylureas). Честотата на всички нежелани реакции, свързани с черния дроб и жлъчната система, е била $< 1,5$ % във всяка от групите на лечение и не се е различавала от честотата в групата на плацебо. В пострегистрационния период са били докладвани редки случаи (честота $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) 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 са били съобщавани много редки случаи (честота < 1/10 000) на ангиоедем и уртикария.

Повишаването на тегло обикновено е свързано с дозата. В 24 месечни изпитвания, лечението с rosiglitazone е свързано със средно увеличаване на теглото с 4,5 % (4,1 kg) при двойната перорална терапия с metformin и средно увеличаване с 4,9 % (4,3 kg) при двойната перорална терапия със sulphonylurea. Монотерапията с rosiglitazone е свързана със средно увеличаване на теглото с 3,9 % (3,7 kg) на 18-ия месец. При тройната перорална терапия rosiglitazone се свързва със средно повишаване на теглото с 4,3 % (4,0 kg) на 44-та седмица.

В пострегистрационния период са били съобщавани много редки случаи (честота < 1/10 000) на бързо и прекомерно покачване на теглото.

4.9. Предозиране

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

В случай на предозиране се препоръчва да се започне с подходящо поддържащо лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента. Rosiglitazone се свързва в голяма степен с протеините и не се отстранява чрез хемодиализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Oral blood glucose lowering drugs, thiazolidinediones;
АТС код: A10BG02.

Rosiglitazone е селективен агонист на PPAR γ (peroxisomal 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.

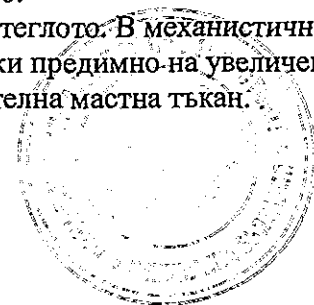
Предклинични данни

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.

Данни от клинични изпитвания

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 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, двойното комбинирано лечение с rosiglitazone и sulphonylurea или metformin води до адитивни ефекти върху гликемичния контрол при пациенти с диабет II тип.

При изследвания с максимална продължителност три години, rosiglitazone, даван веднъж или два пъти дневно 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 като част от двойна перорална терапия в комбинация с metformin или със sulphonylurea е показал същата ефикасност за намаляване на HbA1c, както и комбинацията от sulphonylurea и metformin.

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

5.2. Фармакокинетични свойства

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} (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 рН.

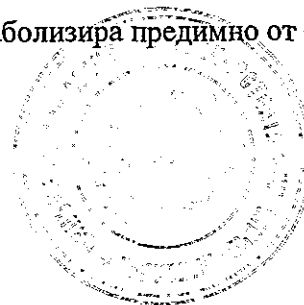
Разпределение:

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 хидроксилване, 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 в клиничните изпитвания фаза III са били включени значителен брой пациенти в напреднала възраст 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, метаболизиращи от тези P450 ензими. *In vitro*, rosiglitazone показва умерено инхибиране на CYP2C8 (IC₅₀ 18 µM) и слабо инхибиране на CYP2C9 (IC₅₀ 50 µM) (виж раздел 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 крайното време на 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. Времето на полуживот, определено 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.

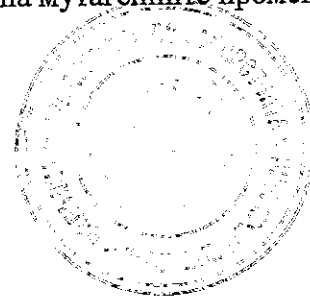
Бъбречна недостатъчност: Няма клинично значими различия във фармакокинетиката на rosiglitazone при пациенти с бъбречно увреждане или при тези в краен стадий на бъбречно заболяване, на постоянна хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Наблюдаваните в клиничните изпитвания при животни нежелани реакции, с възможно отношение към клиничното приложение на лекарствения продукт са както следва: увеличаване на плазменият 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 синтеза на овариалните естрадиол и прогестерон, и понижава плазмените нива на тези хормони, което води до ефекти върху еструса, менструалния цикъл и фертилността (виж раздел 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.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Сърецина на таблетката	в таблетка от 8 mg лекарствено вещество mg /tabs
Интрагрануларни съставки	
Sodium starch glycollate	4.00
Hydroxypropyl methylcellulose 3cP	4.00
Microcrystalline cellulose	16.00
Lactose monohydrate	45.40
Екстрагрануларни съставки	
Sodium starch glycollate	10.92
Microcrystalline cellulose	43.70
Lactose monohydrate, direct compression	163.88
Magnesium stearate	1.50
Филмово покритие - Opadry pink OY-L-24803	
Hydroxypropyl methylcellulose 6cP	40.00
Titanium dioxide E171	22.50
Polyethylene Glycol	16.00
Lactose	13.00
Triacetin	6.00
Iron Oxide Red E172	2.50

6.2. Несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

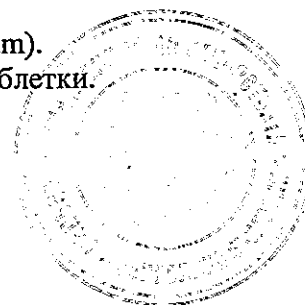
2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Продуктът не изисква специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка: матови блистери (PVC / aluminium).
Количество в една опаковка: 7, 28, 112 филмирани таблетки.



6.6. Препоръки при употреба

Няма

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

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

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 20000676

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

В България - 10/11/2000

Страните от Европейския Съюз - 11/07/2000, No – EU/1/00/137/010-012

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Юли 2005 г.

