

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

14759108.1126

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.

Помощно вещество

Съдържа лактоза (приблизително 209 mg).

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

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.

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 10 години. Съществуват ограничени данни за употребата на rosiglitazone като монотерапия при деца на възраст между 10 и 17 години (виж раздели 5.1 и 5.2). Наличните данни не потвърждават ефикасността при педиатричната популация, поради което употребата на rosiglitazone при тези пациенти не се препоръчва.

4.3. Противопоказания

Прилагането на rosiglitazone е противопоказано при пациенти с:

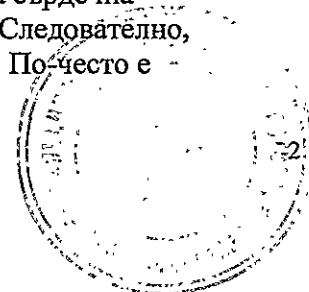
- известна свръхчувствителност към rosiglitazone или към някое от помощните вещества
- сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (NYHA клас от I до IV)
- чернодробно увреждане.

Rosiglitazone е противопоказан и за приложение в комбинация с инсулин.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки 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 периодически 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

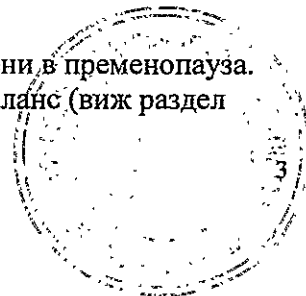
При пациентите, приемащи rosiglitazone като част от двойна или тройна комбинирана перорална терапия със sulphonylurea, е налице риск от дозозависима хипогликемия. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на sulphonylurea.

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.

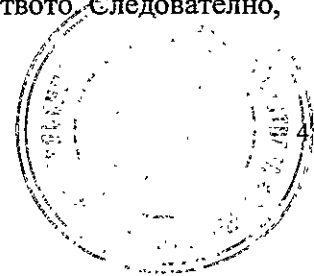
Едновременното прилагане с антидиабетните лекарства metformin, glibenclamide и acarbose не води до клинично значими фармакокинетични взаимодействия с rosiglitazone. Умереното приемане на алкохол с rosiglitazone не повлиява гликемичния контрол.

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

AVANDIA не повлиява или повлиява пренебрежимо малко способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Данни от клинични изпитвания

Нежеланите реакции при всеки режим на лечение са представени по-долу по класове системи, органи и абсолютна честота. За дозосвързаните нежелани реакции категорията по честота отразява най-високата доза rosiglitazone. Категориите честоти не отчитат други фактори, включващи вариращата продължителност на изпитването, предишното състояние и основните особености на пациента. Категориите честоти на нежеланите реакции, определени въз основа на опита от клиничните изпитвания, може да не отразява честотата на нежеланите реакции, наблюдавани по време на нормалната клинична практика. Честотата на случаите е дефинирана като: много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$, $< 1/10$; и не чести $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

В таблица 1 са изброени установените нежелани реакции в сборната популация от над 5 000 лекувани с rosiglitazone пациенти по време на клинични изпитвания. В таблицата нежеланите реакции във всяка група система, орган са представени с намаляваща честота за монотерапията с rosiglitazone. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

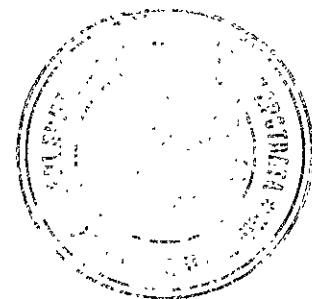


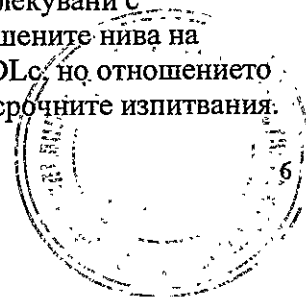
Таблица 1. Честота на нежеланите лекарствени реакции, установени от данни от клинични проучвания

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции според режима на лечение			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Нарушения на кръвоносната и лимфни системи				
анемия	Чести	Чести	Чести	Чести
левкопения			Чести	
тромбоцитопения			Чести	
гранулоцитопения				Чести
Нарушения на метаболизма и храненето				
хиперхолестеролемия ¹	Чести	Чести	Чести	Чести
хипертриглицеридемия	Чести		Чести	
хиперлипемия	Чести	Чести	Чести	Чести
покачване на теглото	Чести	Чести	Чести	Чести
повишаване на апетита	Чести		Нечести	
хипогликемия		Чести	Много чести	Много чести
Нарушения на нервната система				
световъртеж*		Чести	Чести	
главоболие*				Чести
Сърдечни нарушения				
сърдечна недостатъчност ²				Нечести
Стомашно-чревни нарушения				
запек	Чести	Чести	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
миалгия*				Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
оток	Чести	Чести	Много чести	Много чести

RSG – Монотерапия с rosiglitazone; RSG + MET – Rosiglitazone с metformin; RSG + SU – Rosiglitazone със сулфанилуреев продукт; RSG + MET + SU – Rosiglitazone с metformin и сулфанилуреев продукт

* Честотата за основното разпространение на тези реакции, взета от данните от клинични проучвания при плацебо група, е “чести”.

¹ Хиперхолестеролемия е докладвана при до 5,3% от пациентите, лекувани с rosiglitazone (монотерапия, двойна или 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.

² В двойно слепи клинични изпитвания при монотерапия с rosiglitazone е наблюдавана нечесто 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 слепо 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.

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.

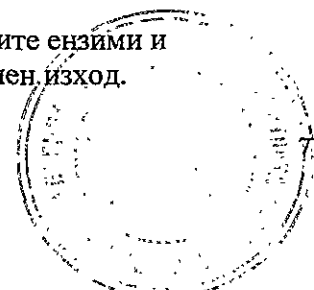
Постмаркетингови данни

В допълнение на нежеланите лекарствени реакции, установени от данни от клинични проучвания, нежеланите лекарствени реакции, представени в Таблица 2 са установени по време на следрегистрационната употреба на розиглитазон. Честотите са дефинирани като: редки $\geq 1/10\ 000$, < 1/1000 и много редки < 1/10 000 включително изолирани случаи.

Таблица 2. Честота на нежеланите лекарствени реакции, установени от постмаркетингови данни

Нежелана реакция	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
бързо и прекомерно покачване на теглото	Много редки
Сърдечни нарушения	
застойна сърдечна недостатъчност/белодробен оток	Редки
Хепато-билиарни нарушения	
чернодробна дисфункция, първоначално доказваща се с повишено ниво на чернодробните ензими ³	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
ангиоедем	Много редки
уртикария	Много редки

³ Съобщавани са редки случаи на повишени нива на чернодробните ензими и хепатоцелуларна дисфункция. В много редки случаи е съобщаван фатален изход.



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 (парахидрохисулфат) 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

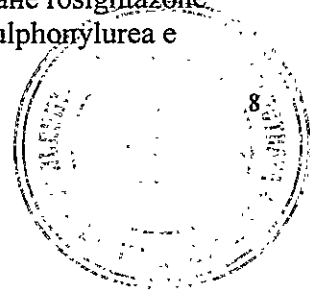
Ефектът на намаляване на нивото на глюкозата с rosiglitazone е с постепенно начало като се наблюдава, почти максимално намаляване на плазмената глюкоза на гладно (FPG) около 8 седмици след началото на лечението. Подобреният гликемичен контрол е свързан с намаляване нивото на глюкозата постпрандиално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

Лечението с rosiglitazone се свързва с повишаване на теглото. В механистични проучвания е установено, че покачането 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.

Извършено е активно контролирано клинично изпитване (rosiglitazone до 8 mg дневно или metformin до 2 000 mg дневно) с продължителност 24 седмици при 197 деца с диабет тип 2 (на възраст между 10 и 17 години). Статистически значимо подобрене на HbA1c от изходните нива е постигнато само при групата, приемала metformin. Rosiglitazone не демонстрира сходна с metformin ефикасност. По време на лечението с rosiglitazone не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността при деца в сравнение с възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Няма дългосрочни данни за ефикасността и безопасността при педиатрични пациенти.

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

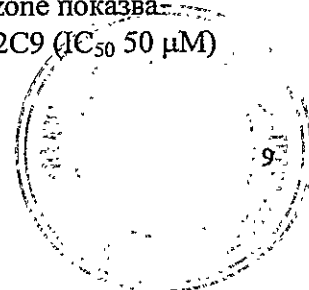
При здрави доброволци обемът на разпределение на rosiglitazone е около 14 литра. Свързването на rosiglitazone с плазмените протеини е високо (около 99,8 %) и не се влияе от концентрацията или възрастта. Свързването на основния метаболит (para-hydroxy-sulphate) с протеините е много високо (> 99,99 %).

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, 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 раздел 4.5). *In vivo* изпитване за лекарствено взаимодействие с warfarin показва, че rosiglitazone не взаимодейства със субстратите на CYP2C9 *in vivo*.

Елиминирание

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 елиминирание 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.

Деца и юноши: Фармакокинетичен анализ на популация, включваща 96 пациенти на възраст между 10 и 18 години и с тегло от 35 до 178 kg, показва сходни средни стойности за CL/F при деца и възрастни. Индивидуалните CL/F в педиатричната популация са в същия диапазон както индивидуалните данни при възрастни. Изглежда, че CL/F не зависи от възрастта, но при педиатричната популация нараства с увеличаване на теглото.

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

Сърцевина 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

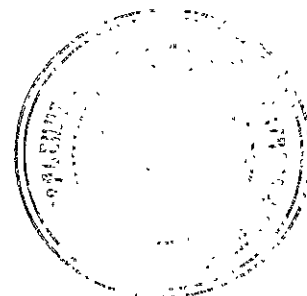
6.4. Специални условия за съхранение

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. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.eu.int/>.

юни 2006 г.

