

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 1 mg/500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg розиглитазон (*rosiglitazone*) (под формата на розиглитазон малеат) и 500 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (отговарящи на 390 mg метформин свободна основа)

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа лактоза (приблизително 6 mg)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AVANDAMET е показан за лечение на пациенти със захарен диабет тип 2, особено такива с наднормено тегло:

- при които не е възможно да се постигне достатъчен гликемичен контрол при самостоятелен перорален прием на максималната поносима доза метформин.
- като тройна перорална терапия в комбинация със сулфанилурейни продукти при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол въпреки приложената двойна перорална терапия с прием на максималната поносима доза метформин и сулфанилурейен продукт (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обикновено началната дневна доза AVANDAMET е 4 mg розиглитазон плюс 2 000 mg метформин хидрохлорид.

Ако е необходим по-добър гликемичен контрол, дозата на розиглитазон може да бъде увеличена до 8 mg дневно след 8 седмици. Максималната препоръчвана дневна доза AVANDAMET е 8 mg розиглитазон плюс 2 000 mg метформин хидрохлорид.

Общата дневна доза AVANDAMET трябва да бъде прилагана разделена на две дози.

Титриране на дозата розиглитазон (добавен към оптималната доза метформин) може да се предприеме преди пациентът да премине на лечение с AVANDAMET.

Когато е клинично оправдано, може да се предприеме директна промяна от монотерапия с метформин към AVANDAMET.

Приемът на AVANDAMET по време на или непосредствено след хранене може да намали симптомите от страна на гастро-интестиналната система, свързани с метформин.

Тройна перорална терапия (розиглитазон, метформин и сулфанилуруен продукт) (вж. точка 4.4)

- Пациенти, приемащи метформин и сулфанилуруен продукт: когато е подходящо може да се започне лечение с AVANDAMET в дозировка 4 mg дневно розиглитазон с метформин в доза, заместваща приеманата до момента. Увеличаване на дозата розиглитазон на 8 mg дневно трябва да се предприеме внимателно, след подходяща клинична оценка, за да се определи рискът за пациента от развитие на нежелани реакции, свързани със задържане на течности (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Пациенти на тройна перорална терапия: когато е подходящо AVANDAMET може да замести приеманите до момента дози розиглитазон и метформин.

Когато е подходящо AVANDAMET може да бъде използван, за да замести едновременното лечение с розиглитазон и метформин 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, тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, а при пациентите в напреднала възраст бъбречната функция обикновено е намалена (вж. точки 4.3 и 4.4).

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 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на AVANDAMET при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група (вж. точки 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

AVANDAMET е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към розиглитазон, към метформин хидрохлорид или някое от помощните вещества
- сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (New York Heart Association (NYHA) стадии I до IV)
- остър коронарен синдром (нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента) (вж. точка 4.4)
- 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 (вж. точка 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 ml/min (вж. точка 4.4)
- остри състояния, при които е възможна промяна на бъбречната функция като:
 - дехидратация
 - тежка инфекция
 - шок
 - втрьесъдово прилагане на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4)
- кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, което може да се наблюдава в резултат на натрупване на метформин. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, приемащи метформин, 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 ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Лабораторните находки с диагностично значение са намаляване на рН на кръвта, плазмени лактатни нива над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. При подозрение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да бъде прекратено и пациентът да бъде хоспитализиран незабавно (вж. точка 4.9).

Бъбречна функция

Тъй като метформин 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 антихипертолично или диуретично лечение, или при започване на терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Задържа на течности и сърдечна недостатъчност

Тиазолидиндионите могат да причинят задържане на течности, което може да изостри или замъгли признаци или симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. Розиглитазон може да доведе до доза-зависимо задържане на течности. Индивидуално трябва да бъде преценявана възможността задържането на течности да е допринесло за покачване на теглото, тъй като много рядко е съобщавано за бързо и прекомерно покачване на теглото като признак на задържане на течности. Всички пациенти, особено тези, лекувани едновременно с инсулин, но също и със сулфанилурейни продукти, тези с риск от сърдечна недостатъчност и тези с намален сърдечен резерв, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на нежелани реакции, свързани със задържане на течности, включително покачване на теглото и сърдечна недостатъчност. Лечението с AVANDAMET трябва да бъде прекратено, ако се наблюдава влошаване на състоянието на сърдечната дейност.

Приложението на AVANDAMET в комбинация със сулфанилурееен продукт или инсулин може да бъде свързано с повишени рискове от задържане на течност и сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8). Решението за започване на лечение с AVANDAMET в комбинация със сулфанилурееен продукт трябва да включва обмисляне на алтернативни терапии. Препоръчва се засилено наблюдение на пациентите ако AVANDAMET се използва в комбинация, особено с инсулин, но също и със сулфанилурееен продукт.

Сърдечна недостатъчност също е съобщавана по-често при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност; оток и сърдечна недостатъчност също са съобщавани по-често при пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Необходимо е повишено внимание при пациенти над 75 години поради ограничения опит при тази група. Тъй като всички нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти, инсулин и розиглитазон се свързват със задържане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от оток.

Комбинация с инсулин

При клинични изпитвания е наблюдавана по-голяма честота на случаите на сърдечна недостатъчност при прилагането на розиглитазон в комбинация с инсулин. Тъй като и инсулин, и розиглитазон са свързани със задържане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от оток и исхемична болест на сърцето. Инсулин трябва да се добави към установена терапия с розиглитазон само в извънредни случаи и под внимателно наблюдение.

Миокардна исхемия

Ретроспективен анализ на данните от 42 сборни краткосрочни клинични изпитвания показва, че лечението с розиглитазон може да е свързано с повишен риск от миокардни исхемични събития. Обаче като цяло наличните данни за риска от сърдечна исхемия са неокончателни (вж. точка 4.8). Има ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с исхемична болест на сърцето и/или периферна артериална болест. По тази причина, като предпазна мярка при тези пациенти, не се препоръчва прилагането на розиглитазон, особено при такива със симптоми на миокардна исхемия.

Остър коронарен синдром (ACS)

Пациенти с остър коронарен синдром не са проучвани в контролирани клинични изпитвания с розиглитазон. Не трябва да се започва лечение с розиглитазон при пациенти с остро коронарно събитие и то трябва да се преустанови по време на острата фаза, поради възможност от развитие на сърдечна недостатъчност при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Проследяване на чернодробната функция

В пост-регистрационния период има редки съобщения за хепатоцелуларна дисфункция (вж. точка 4.8). Опитът от приложение на розиглитазон при пациенти със завишени стойности на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната 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 нива над нормалните граници на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната 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, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат повторно изследвани, възможно най-бързо. Ако ALT нивата останат повишени до >3 пъти над горната граница на нормалните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако при някои от пациентите се наблюдават симптоми, предполагащи нарушение на чернодробните функции, които могат да включват необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия и/или потъмняване на урината, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени. Решението за продължаване на лечението на пациента с AVANDAMET трябва да се основава на клинична преценка до получаване на лабораторните резултати. При наличие на жълтеница, лечението с лекарството трябва да бъде прекратено.

Нарушения на очите

Пост-маркетингови съобщения на възобновяване или влошаване на диабетен макуларен оток с намалена зрителна активност са докладвани при лечение с тиазолидиндиони, включително розиглитазон. Много от тези пациенти съобщават за съпътстващ периферен оток. Не е изяснено дали има или няма пряка връзка между розиглитазон и макуларен оток, но лекарите трябва да бъдат внимателни за възможността от макуларен оток ако пациентите съобщават смущения в зрителната активност и трябва да се обмисли подходяща офталмологична консултация.

Повишаване на теглото

В клинични проучвания с розиглитазон е наблюдавано доза-свързано повишаване на теглото, което е било по-голямо при прилагане в комбинация с инсулин. Следователно, теглото трябва да бъде внимателно проследявано, тъй като покачването може да се дължи на задържане на течности, което може да бъде свързано със сърдечна недостатъчност.

Анемия

Лечението с розиглитазон 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 AVANDAMET.

Хипогликемия

Пациентите, приемащи AVANDAMET в комбинация със сулфанилуреен продукт или инсулин, могат да бъдат изложени на риск от дозосвързана хипогликемия. Може да е необходимо засилено наблюдение на пациента и намаляване на дозата на съпътстващия продукт.

Оперативни интервенции

Тъй като AVANDAMET съдържа метформин хидрохлорид, лечението трябва да се прекъсне 48 часа преди планова операция с обща анестезия и не трябва да 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, поради активното вещество метформин, лечението с AVANDAMET трябва да се прекрати преди или по време на тестове, като приемът 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 тя е нормална (вж. точка 4.5).

Нарушения на костите

Дългосрочни изпитвания показват повишена честота на фрактури на костите при пациенти, и по-специално при пациенти от женски пол, приемащи розиглитазон (вж. точка 4.8). По-голямата част от фрактурите са били на горните крайници и дисталната част на долните крайници. При жени тази повишена честота е наблюдавана след първата година от лечението и е персистирала по време на дългосрочно лечение. Рискът от фрактура трябва да се има предвид при наблюдението на пациентите, особено пациентите от женски пол, лекувани с розиглитазон.

Други предпазни мерки

По време на клинични проучвания, розиглитазон е приеман от жени в пременопауза. Макар че в предклинични проучвания е наблюдаван хормонален дисбаланс (вж. точка 5.3), не са установени значителни нежелани ефекти, свързани с менструални 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 (вж. точка 4.6).

Трябва да се внимава при едновременно прилагане на AVANDAMET със CYP2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин), поради влияние върху фармакокинетиката на розиглитазон (вж. точка 4.5). Освен това AVANDAMET трябва да се използва с внимание при едновременно приложение с катийонни лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. циметидин), поради влияние върху фармакокинетиката на метформин (вж. точка 4.5). Нивото на кръвната захар трябва да се проследява внимателно. Трябва да се обмисли адаптиране 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 наднормено тегло 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия на AVANDAMET, но едновременната употреба на активните 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 активните вещества (розиглитазон и метформин) 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 активните вещества на AVANDAMET - метформин (вж. точка 4.4). Необходимо е да се избягва приемът на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Катийонните лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. циметидин), могат да взаимодействат с метформин, конкурирайки се за общи ренални тубулни транспортни системи. Проучване, проведено със седем здрави доброволци, е показало, че циметидин, предписан в доза 400 mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция на метформин (AUC) до 50% и C_{max} до 81%. Затова, когато едновременно се предписват катийонни лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция, трябва да се обмисли строго проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промяна в лечението на диабета (вж. точка 4.4).

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

Едновременното прилагане на розиглитазон с гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8) води до двойно увеличаване на плазмените концентрации на розиглитазон. Тъй като има вероятност за увеличаване риска от свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, може да е необходимо намаляване на препоръчаната доза розиглитазон. Трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

Едновременното прилагане на розиглитазон с рифампицин (индуктор на CYP2C8) води до намаляване на плазмените концентрации на розиглитазон с 66%. Не може да се изключи, че други индуктори (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат също да окажат влияние върху експозицията на розиглитазон. Може да е необходимо повишаване на дозата на розиглитазон. Трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

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

Едновременното прилагане на розиглитазон с пероралните антихипергликемични лекарства глибенкламид и акарбоза не води до клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с дигоксин, субстрата на CYP2C9 - варфарин, субстратите на CYP3A4 - нифедипин, етинилестрадиол или норетиндрон след едновременно прилагане с розиглитазон.

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, която да предизвика натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Приемът на метформин 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 имат съществена хипергликемичната активност. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и е необходимо да се правят по-чести кръвни тестове за проследяване нивото на глюкозата в

кръвта, особено при започване на лечението. При необходимост, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва 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 антихипергликемичния 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.

Докладвано е, че розиглитазон преминава през човешката плацента и се открива в тъканите на фетуса. Няма достатъчно данни за употребата на розиглитазон при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

Както розиглитазон, така и метформин 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 се приема от жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

AVANDAMET не повлиява, или повлиява пренебрежимо слабо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу за всяко от активните вещества, съдържащи се в AVANDAMET. Ако дадена нежелана лекарствена реакция не е наблюдавана при едно от активните вещества на AVANDAMET или ако се наблюдава при по-голяма честота от тази при отделните компоненти, тя е представена за фиксираната дозова комбинация.

Нежеланите реакции за всеки режим на лечение са представени по-долу в зависимост от системно - органна класификация и абсолютна честота. За доза-зависимите нежелани реакции честотата отразява най-високата доза на розиглитазон. Категорията по честота не отразява други фактори, включващи променлива продължителност на проучването, вече съществуващи състояния и изходни характеристики на пациентите. Възможно е определените категории по честота на нежеланите реакции на основата на опит от клинични проучвания да не отразяват честотата на нежеланите събития, настъпващи в нормалната клинична практика. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$ включително изолирани случаи).

AVANDAMET

Данните от двойно слепи проучвания потвърждават, че профилът на безопасност при едновременно приложение на розиглитазон и метформин е подобен на комбинирания профил на нежеланите лекарствени реакции на двата лекарствени продукта. Данните с AVANDAMET са също в съгласие с този комбиниран профил на нежеланите лекарствени реакции.

Данни от клинични проучвания (добавяне на инсулин към установена с AVANDAMET терапия)

В едно проучване (n=322), в което към терапията с AVANDAMET на пациенти е добавен инсулин, не са наблюдавани повече нови нежелани събития от вече установените за AVANDAMET или комбинирани терапии с розиглитазон.

Все пак рискът от свързани с течност нежелани събития и хипогликемия е повишен когато AVANDAMET се използва в комбинация с инсулин.

Розиглитазон

Данни от клинични проучвания

Нежеланите реакции за всеки режим на лечение са представени по-долу в зависимост от системата орган клас и абсолютна честота. За доза-зависимите нежелани реакции честотата отразява най-високата доза на розиглитазон. Категорията по честота не отразява други фактори, включващи променлива продължителност на проучването, вече съществуващи състояния и основни характеристики на пациентите.

В Таблица 1 са изброени установените нежелани реакции при преглед на клинични изпитвания, включващи над 5 000 лекувани с розиглитазон пациенти. В таблицата нежеланите реакции във всяка група система, орган клас са представени с намаляваща честота за монотерапията с розиглитазон. 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 с розиглитазон

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции според режима на лечение		
	Монотерапия с розиглитазон	Розиглитазон с метформин	Розиглитазон с метформин и сулфанилуреен продукт
Нарушения на кръвта и лимфната система			
анемия	Чести	Чести	Чести
гранулоцитопения			Чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
хиперхолестеролемия ¹	Чести	Чести	Чести
хипертриглицеридемия	Чести		
хиперлипемия	Чести	Чести	Чести
покачване на теглото	Чести	Чести	Чести
повишаване на апетита	Чести		
хипогликемия		Чести	Много чести
Нарушения на нервната система			
световъртеж*		Чести	
главоболие*			Чести
Сърдечни нарушения			
сърдечна недостатъчност ²		Чести	Чести
сърдечна исхемия ^{3*}	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения			
запек	Чести	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
фрактури на костите ⁴	Чести	Чести	
миалгия*			Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
оток	Чести	Чести	Много чести

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

¹ Хиперхолестеролемия е докладвана в до 5,3% от пациентите, лекувани с розиглитазон (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 умерено тежки и обикновено не са изисквали прекъсване на лечението.

² Повишени случаи на сърдечна недостатъчност са наблюдавани, когато розиглитазон е добавян към режими на лечение със сулфанилуреини продукти (или като двойна, или като тройна терапия), като честотата им е била по-голяма при 8 mg розиглитазон в сравнение с 4 mg розиглитазон (обща дневна доза). Честотата на сърдечната недостатъчност при тройна перорална терапия е била 1,4% в основното двойно сляпо изпитване в сравнение с 0,4% при двойна терапия с метформин и сулфанилуреен продукт. Случаите на сърдечна недостатъчност

при комбинация с инсулин (розиглитазон, добавен към установената инсулинова терапия) са били 2,4% в сравнение с инсулин самостоятелно, 1,1%.

В едногодишно плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас I-II по NYHA е настъпило влошаване или възможно влошаване на сърдечната недостатъчност при 6,4% от пациентите, лекувани с розиглитазон в сравнение с 3,5% при плацебо.

³ В ретроспективен анализ на данни от 42 сборни краткосрочни клинични проучвания, общата честота на събитията, типично свързани със сърдечна исхемия, е по-голяма за схеми, включващи розиглитазон, 2,00% спрямо комбинацията от сравнителни активни вещества и плацебо, 1,53% [коефициент на риск (HR) 1,30 (95% доверителен интервал (CI) 1,004 - 1,69)]. Този риск се е увеличавал когато розиглитазон е добавен към установена инсулинова терапия и при пациенти, приемащи нитрати при диагностицирана исхемична болест на сърцето. При актуализация на този ретроспективен анализ, включваща 10 допълнителни изпитвания, които отговарят на критериите за включване, но не са били налични в момента на първоначалния анализ, общата честота на събитията, нормално свързани със сърдечна исхемия, не е била статистически различна за схемите на лечение, съдържащи розиглитазон, 2,21 % спрямо комбинация от активни и плацебо стандарти, 2,08 % [HR 1,098 (95 % CI 0,809 – 1,354)]. В проспективно изпитване за сърдечносъдови събития с краен резултат (средно проследяване 5,5 години) събитията, свързани с първичната крайна точка, изразяващи се като сърдечносъдова смърт или хоспитализация, са били подобни между розиглитазон и активните стандарти [HR 0,99 (95 % CI 0,85 – 1,16)]. Две други дългосрочни проспективни рандомизирани контролирани проучвания (9 620 пациенти, продължителност на изпитването >3 години за всяко изпитване), сравняващи розиглитазон с някои други разрешени за употреба перорални антидиабетни средства или плацебо не са потвърдили или изключили потенциалния риск от сърдечна исхемия. Като цяло, наличните данни за риска от сърдечна исхемия са неубедителни.

⁴ Дългосрочни изпитвания показват повишена честота на фрактури на костите при пациенти, и по-специално при пациенти от женски пол, приемащи розиглитазон. В едно изпитване на монотерапия, честотата при жени за розиглитазон е била 9,3% (2,7 пациенти на 100 пациенто-години) спрямо 5,1% (1,5 пациенти на 100 пациенто-години) за метформин или 3,5% (1,3 пациенти на 100 пациенто-години) за глибенкламид. В друго дългосрочно изпитване е наблюдавана повишена честота на фрактури на костите при лицата в групата на комбиниран розиглитазон в сравнение с активната контрола [8,3 % спрямо 5,3 %, Коефициент на риска 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Показано е, че рискът от фрактура при жени спрямо контролата е по-висок [11,5 % спрямо 6,3 %, Коефициент на риска 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)] от този при мъже спрямо контролата [5,3 % спрямо 4,3 %, Коефициент на риска 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Необходими са допълнителни данни, за да се определи дали има повишен риск от фрактури при мъже след по-дълъг период на проследяване. Повечето от фрактурите са докладвани за горните крайници и дисталната част на долните крайници (вж. точка 4.4).

При двойно слепи клинични проучвания с розиглитазон, честотата на повишаване на ALT (аланинаминотрансфераза) повече от три пъти над горната граница на нормалните стойности е еднаква с тази при плацебо (0,2 %) и по-малка от тази на активните стандарти (0,5% метформин/сулфанилуреен продукт). 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.

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.

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

Нежелана реакция	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
бързо и прекомерно покачване на теглото	Много редки
Нарушения на имунната система (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан)	
анафилактична реакция	Много редки
Нарушения на очите	
макуларен оток	Редки
Сърдечни нарушения	
застойна сърдечна недостатъчност/белодробен оток	Редки
Хепато-билиарни нарушения	
чернодробна дисфункция, първоначално доказваща се с повишено ниво на чернодробните ензими ⁵	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан (вж. Нарушения на имунната система)	
ангиоедем	Много редки
кожни реакции (напр. уртикария, сърбеж, обрив)	Много редки

⁵ Съобщавани са редки случаи на повишени нива на чернодробните ензими и хепатоцелуларна дисфункция. В много редки случаи е съобщаван фатален изход.

Метформин

Данни от клинични проучвания и постмаркетингови данни

В Таблица 3 са представени нежеланите лекарствени реакции в зависимост от системата орган клас и абсолютната честота. Категориите по честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта на метформин в Европейския съюз.

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции на метформин, установени от клинични проучвания и от постмаркетингови данни

Нежелана реакция	Честота
Стомашно-чревни нарушения	
гастро-интестинални симптоми ⁶	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
лактатна ацидоза	Много редки
недостиг на витамин В12 ⁷	Много редки
Нарушения на нервната система	
метален вкус	Чести
Хепато-билиарни нарушения	
нарушения в чернодробната функция	Много редки
хепатит	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
уртикария	Много редки
еритем	Много редки
пруритус	Много редки

⁶ Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат по-често по време на инициирането на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

⁷ Дългосрочно лечение с метформин е свързано с понижаване на резорбцията на витамин В12, което може много рядко да доведе до клинично значим дефицит на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с AVANDAMET.

Има ограничени данни за предозиране с розиглитазон при хора. В клинични проучвания с доброволци, розиглитазон е приеман като единична перорална доза до 20 mg и се понася добре.

Значително предозиране на метформин (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 метформин е хемодиализата. Розиглитазон, обаче се свързва във висока степен с белтъците и не може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация от перорални лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар, АТС код: А10BD03

AVANDAMET комбинира две антихипергликемични активни вещества с допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: розиглитазон малеат, който принадлежи към групата на тиазолидиндионите и метформин хидрохлорид, принадлежащ към групата на бигванидите. Тиазолидиндионите действат основно чрез намаляване на инсулиновата резистентност, а бигванидите основно чрез намаляване продукцията на ендогенна глюкоза в черния дроб.

Розиглитазон

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

Антихипергликемичната активност на розиглитазон е установена при редица животински модели с диабет тип 2. В допълнение, розиглитазон съхранява функцията на β -клетките, което проличава от увеличената островна маса и съдържанието на инсулин, и предотвратява развитието на ясно изразена хипергликемия при животински модели с диабет тип 2. Розиглитазон не стимулира секрецията на инсулин от панкреаса и не предизвиква хипогликемия при плъхове и мишки. Основният метаболит (парахидроксисулфат) е с голям афинитет към разтворимия човешки PPAR γ и показва относително висок потенциал при изследване на глюкозния толеранс при мишки с наднормено тегло. Клиничното значение на това наблюдение не е напълно изяснено.

В клинични проучвания е установено, че ефектът на намаляване на нивото на глюкозата с розиглитазон 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 на гладно и след хранене.

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

В съответствие с механизма на действие, розиглитазон в комбинация с метформин 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 розиглитазон и метформин води до адитивни ефекти върху гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2.

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

Активно контролирано клинично проучване (розиглитазон до 8 mg дневно или метформин до 2 000 mg дневно) с продължителност 24 седмици е проведено при 197 деца (на възраст 10-17 години) с тип 2 диабет. Подобрене в HbA1c от основното състояние е достигнало статистическа значимост само в групата с метформин. Розиглитазон не е показал по-ниска ефикасност от метформин. След лечение с розиглитазон не са били установени нови данни, отнасящи се до безопасността при деца в сравнение с възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Не са налични дългосрочни данни за ефикасност и безопасност при деца.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial – Изпитване за проследяване на прогресията на клиничния изход при диабет) е многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано изпитване с

продължителност на лечението 4-6 години (медиана на продължителността 4 години), в което розиглитазон в дози от 4 до 8 mg дневно, се сравнява с метформин (500 mg до 2 000 mg дневно) и глибенкламид (2,5 до 15 mg дневно) при 4 351 нелекувани, скоро диагностицирани (≤ 3 години) пациенти с диабет тип 2. Лечението с розиглитазон значимо намалява риска от неуспех на монотерапията (FPG $>10,0$ mmol/L) с 63% в сравнение с глибенкламид (коефициент на риск 0,37, CI 0,30-0,45) и с 32% в сравнение с метформин (коефициент на риск 0,68, CI 0,55-0,85) в хода на проучването (до 72 месеца от лечението). Това означава, че кумулативната честота на неуспеха на монотерапията е 10,3% при пациентите, лекувани с розиглитазон, 14,8% при пациентите, лекувани с метформин и 23,3% при пациентите, лекувани с глибенкламид. Общо 43%, 47% и 42% от пациентите в групите, лекувани съответно с розиглитазон, глибенкламид и метформин, са се отказали поради причини, различни от неуспеха на монотерапията. Влиянието на тези находки върху прогресията на болестта и върху случаите на микроваскуларна и макроваскуларна болест не е установено (вж. точка 4.8). Наблюдаваните в това проучване нежелани събития съответстват на установения профил на нежелани събития за всяко от лечението, включително продължително покачване на теглото при розиглитазон. Допълнително е наблюдавана повишена честота на костни фрактури при жени, лекувани с розиглитазон (вж. точки 4.4 и 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Оценка на розиглитазон за сърдечни събития и регулация на гликемия при диабет) е голямо (4 447 участници), открито, проспективно, контролирано изпитване (средно проследяване 5,5 години), в което пациенти с диабет тип 2, недобре контролирани с метформин или сулфонилурея, са били рандомизирани да приемат допълнително розиглитазон или метформин, или сулфонилуреи. Средната продължителност на диабета при тези пациенти е била приблизително 7 години. Приетата първична крайна точка е била хоспитализация вследствие на сърдечносъдово събитие (което включва хоспитализации за сърдечна недостатъчност) или сърдечносъдова смърт. Средните дози в края на рандомизираното лечение са показани в следната таблица:

Рандомизирано лечение [†]	Средна (SD) доза в края на рандомизираното лечение
Розиглитазон (или SU, или метформин)	6,7 (1,9) mg
Сулфонилуреи (основно лечение с метформин)	
Глимепирид*	3,6 (1,8) mg
Метформин (основно лечение със сулфонилуреи)	1995,5 (682,6) mg

*Подобни относителни ефективни дози (т.е. приблизително половин максимална доза) за други производни на сулфонилурея (глибенкламид и гликазид).

[†]Пациенти, които са приели назначеното лечение като рандомизирано в комбинация с правилното основно лечение и с данни, които е можело да бъдат оценени.

Не е наблюдавана разлика в броя на събитията с приета първична крайна цел за розиглитазон (321/2 220) спрямо активната контрола (323/2 227) (HR 0,99; CI 0,85-1,16), което отговаря на предварително определения критерий за не по-малка ефективност от 1,20 ($p = 0,02$). HR и CI за основни вторични крайни цели са били смъртен случай по каквато и да е причина (HR 0,86; CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – сърдечносъдова смърт, остър миокарден инфаркт, инсулт) (HR 0,93; CI 0,74-1,15), сърдечносъдова смърт (HR 0,84; CI 0,59-1,18), остър миокарден инфаркт (HR 1,14; CI 0,80-1,63) и инсулт (HR 0,72; CI 0,49-1,06). При едно подизпитване на 18-тия месец, розиглитазон като част от двойна терапия е бил не по-малко ефективен от комбинацията от сулфонилурея плюс метформин за намаляване на HbA1c. В крайния анализ на 5-тата година по време на лечение с рандомизирана двойна комбинирана терапия ($p < 0,0001$ за разлика в лечението) е наблюдавано коригирано средно намаляване спрямо изходното ниво на HbA1c с 0,14 % за пациенти на розиглитазон, прибавен към метформин в сравнение с повишаване с 0,17 % за пациенти, приемащи сулфонилурея, прибавена към метформин. Наблюдавано е коригирано средно намаляване на HbA1c с 0,24 %

при пациенти, приемащи розиглитазон, прибавен към сулфониурейя в сравнение с намаляване на HbA1c с 0,10 % при пациенти, приемащи метформин, прибавен към сулфониурейя ($p = 0,0083$ за разлика в лечението). При лечението, съдържащи розиглитазон, е имало значително повишаване на случаите на сърдечна недостатъчност (с фатален изход и без фатален изход) (HR 2,10; CI 1,35-3,27) и костни фрактури (Коефициент на риска 1,57; CI 1,26-1,97) в сравнение с активната контрола (вж. точки 4.4 и 4.8). Общо 564 пациенти са отпаднали от проследяването на сърдечно-съдовата система, което отговаря на 12,3 % от пациентите на розиглитазон и 13 % от контролните пациенти; това представлява 7,2 % от пациентогодините, загубени за проследяване на сърдечно-съдови събития и 2,0 % от пациентогодините, загубени за проследяване на смъртност по каквато и да е причина.

Метформин

Метформин 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.

Метформин може да оказва действието си чрез три механизма:

- намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата,
- умерено повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното захващане на глюкозата и използването ѝ в мускулите,
- забавяне резорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген, въздействайки на гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

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

По време на проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) е установена дългосрочна полза от интензивния контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализите на резултатите на пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешна самостоятелно прилагана диета, са показали:

- значително намаляване на абсолютния риск за всяко от усложненията, свързани с диабета, при групата на метформин (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 групите на монотерапия с инсулин (40,1 случая /1 000 пациент-години), $p=0,0034$
- значително намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабета смъртност: метформин 7,5 случая/1 000 пациент-години, само на диета 12,7 случая/1 000 пациент-години, $p=0,017$
- значително намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 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 намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 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 розиглитазон и метформин в таблетка AVANDAMET и тези, получени съответно от таблетки розиглитазон малеат и метформин хидрохлорид.

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

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

Розиглитазон

Резорбция

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

Приемането на розиглитазон 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 розиглитазон да бъде обвързано с храненето. Резорбцията на розиглитазон не се променя от увеличаване на стомашното рН.

Разпределение

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

Метаболизъм

Метаболизмът на розиглитазон е продължителен, като не се отделя непроменено изходно съединение. Основните пътища на метаболизъм са N-деметиране и хидроксилиране, последвано от конюгация със сулфат и глюкуронова киселина. Приносът на основния метаболит (парахидроксисулфат) за цялостната антихипергликемична активност на розиглитазон не е напълно изяснен при човека и не може да се изключи, че метаболитът може да 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 клинични изпитвания фаза III са били включени значителен брой пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

In vitro изпитвания показват, че розиглитазон 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 розиглитазон, съществува малка вероятност за значителни взаимодействия на метаболитна основа с лекарства, метаболизиращи от тези P450 ензими. *In vitro*, розиглитазон показва умерено инхибиране на CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) и слабо инхибиране на CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (вж. точка 4.5). *In vivo* изпитване за лекарствено взаимодействие с варфарин показва, че розиглитазон не взаимодейства със субстратите на CYP2C9 *in vivo*.

Елиминиране

Общият плазмен клирънс на розиглитазон е около 3 l/h и крайният елиминационен полуживот на розиглитазон е около 3 до 4 часа. Няма данни за неочаквано кумулиране на розиглитазон след дозиране веднъж или два пъти дневно. Основният път на екскреция е чрез урината, като две-трети от дозата се отделят по този начин, а отделеното количество чрез фецеса е около 25% от дозата. В урината и фецеса не се открива активно вещество в непроменен вид. Крайният елиминационен полуживот, определен чрез радиоактивност е около 130 часа, което показва много бавно елиминиране на метаболитите. Кумулиране на метаболитите в плазмата се очаква при многократно дозиране, особено на основния метаболит (парахидроксисулфат), за който се очаква 8 пъти по-голямо кумулиране.

Специални групи

Пол: При обобщен популационен фармакокинетичен анализ, не са отбелязани различия във фармакокинетиката на розиглитазон при мъже и жени.

Пациенти в напреднала възраст: При обобщен популационен фармакокинетичен анализ, не е наблюдавано значимо повлияване на фармакокинетиката на розиглитазон, обусловено от възрастта.

Деца и юноши: Популационен фармакокинетичен анализ, включващ 96 деца на възраст от 10 до 18 години с тегло от 35 до 178 kg предполага сходно средно съотношение CL/F при деца и възрастни. Индивидуалното съотношение CL/F в педиатричната популация е било в същия обхват както индивидуалните данни при възрастни. Съотношението CL/F изглежда не зависи от възрастта, но се увеличава с теглото в педиатричната популация.

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 индивиди. Наблюдаваната разлика в стойностите между отделните пациенти е голяма, със 7 кратна разлика в стойностите под кривата AUC за несвързаната фракция, между пациентите.

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

Метформин

Резорбция

След прием на перорална доза метформин t_{max} се достига за 2,5 часа. Абсолютната бионаличност след прием на таблетка метформин от 500 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60 %. След перорален прием нерезорбираното количество, което се открива във фецеса е 20-30%.

След перорален прием резорбцията на метформин е с насищане и е непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на резорбцията на метформин е нелинейна. При прием на обичайни дози метформин 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 проучвания максималните плазмени нива на метформин (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 метформин. 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 значение на това намаление не е изяснено.

Разпределение

Свързането с плазмените белтъци е незначително. Метформин се разпределя 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

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

Елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания с животни с комбинираните продукти в AVANDAMET. Посочените по-долу данни са от самостоятелни изпитвания с розиглитазон или метформин.

Розиглитазон

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

В проучвания за репродуктивна токсичност, прилагането на розиглитазон при плъхове през втората половина на бременността се свързва със смърт на плода и забавено развитие. В допълнение, розиглитазон подтиска синтеза на естрадиол и прогестерон в яйчниците, и понижава плазмените нива на тези хормони, което води до ефекти върху еструса, менструалния цикъл и фертилитета (вж. точка 4.4).

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

Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват 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

Ядро на таблетката:

Натриев нишестен гликолат

Хипромелоза (E464)

Микрокристална целулоза (E460)

Лактоза монохидрат

Повидон (E1201)

Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Непрозрачни блистери (PVC/PVdC/алуминий). Опаковки от 28, 56, 112, 336 (3x112) и 360 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/001-003

EU/1/03/258/015

EU/1/03/258/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 2003

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg розиглитазон (*rosiglitazone*) (под формата на розиглитазон малеат) и 500 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (отговарящи на 390 mg метформин свободна основа)

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа лактоза (приблизително 11 mg)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бледо розови филмирани таблетки, маркирани с “gsk” от едната страна и с “2/500” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AVANDAMET е показан за лечение на пациенти със захарен диабет тип 2, особено такива с наднормено тегло:

- при които не е възможно да се постигне достатъчен гликемичен контрол при самостоятелен перорален прием на максималната поносима доза метформин.
- като тройна перорална терапия в комбинация със сулфанилурейни продукти при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол въпреки приложената двойна перорална терапия с прием на максималната поносима доза метформин и сулфанилурейен продукт (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обикновено началната дневна доза AVANDAMET е 4 mg розиглитазон плюс 2 000 mg метформин хидрохлорид.

Ако е необходим по-добър гликемичен контрол, дозата на розиглитазон може да бъде увеличена до 8 mg дневно след 8 седмици. Максималната препоръчваната дневна доза AVANDAMET е 8 mg розиглитазон плюс 2 000 mg метформин хидрохлорид.

Общата дневна доза AVANDAMET трябва да бъде прилагана разделена на две дози.

Титриране на дозата розиглитазон (добавен към оптималната доза метформин) може да се предприеме преди пациентът да премине на лечение с AVANDAMET.

Когато е клинично оправдано, може да се предприеме директна промяна от монотерапия с метформин към AVANDAMET.

Приемът на AVANDAMET по време на или непосредствено след хранене може да намали симптомите от страна на гастро-интестиналната система, свързани с метформин.

Тройна перорална терапия (розиглитазон, метформин и сулфанилуреен продукт) (вж. точка 4.4)

- Пациенти, приемащи метформин и сулфанилуреен продукт: когато е подходящо може да се започне лечение с AVANDAMET в дозировка 4 mg дневно розиглитазон с метформин в доза, заместваща приеманата до момента. Увеличаване на дозата розиглитазон на 8 mg дневно трябва да се предприеме внимателно, след подходяща клинична оценка, за да се определи рискът за пациента от развитие на нежелани реакции, свързани със задържане на течности (вж. точки 4.4 и 4.8).

- Пациенти на тройна перорална терапия: когато е подходящо AVANDAMET може да замести приеманите до момента дози розиглитазон и метформин.

Когато е подходящо AVANDAMET може да бъде използван, за да замести едновременното лечение с розиглитазон и метформин 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, тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, а при пациентите в напреднала възраст бъбречната функция обикновено е намалена (вж. точки 4.3 и 4.4).

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 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на AVANDAMET при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група (вж. точки 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

AVANDAMET е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към розиглитазон, метформин хидрохлорид или някое от помощните вещества
- сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (New York Heart Association (NYHA) стадии I до IV)
- остър коронарен синдром (нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента) (вж. точка 4.4)
- 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 (вж. точка 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 ml/min (вж. точка 4.4)
- остри състояния, при които е възможна промяна на бъбречната функция като:
 - дехидратация
 - тежка инфекция
 - шок
 - вътресъдово прилагане на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4)
- кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, което може да се наблюдава в резултат на натрупване на метформин. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, приемащи метформин, 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 ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Лабораторните находки с диагностично значение са намаляване на рН на кръвта, плазмени лактатни нива над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. При подозрение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да бъде прекратено и пациентът да бъде хоспитализиран незабавно (вж. точка 4.9).

Бъбречна функция

Тъй като метформин 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 антихипертолично или диуретично лечение, или при започване на терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност

Тиазолидиндионите могат да причинят задръжане на течности, което може да изостри или замъгли признаци или симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. Розиглитазон може да доведе до доза-зависимо задръжане на течности. Индивидуално трябва да бъде преценявана възможността задръжането на течности да е допринесло за покачване на теглото, тъй като много рядко е съобщавано за бързо и прекомерно покачване на теглото като признак на задръжане на течности. Всички пациенти, особено тези, лекувани едновременно с инсулин, но също и със сулфанилурейни продукти, тези с риск от сърдечна недостатъчност и тези с намален сърдечен резерв, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на нежелани реакции, свързани със задръжане на течности, включително покачване на теглото и сърдечна недостатъчност. Лечението с AVANDAMET трябва да бъде прекратено, ако се наблюдава влошаване на състоянието на сърдечната дейност.

Приложението на AVANDAMET в комбинация със сулфанилурееен продукт или инсулин може да бъде свързано с повишени рискове от задръжане на течност и сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8). Решението за започване на лечение с AVANDAMET в комбинация със сулфанилурееен продукт трябва да включва обмисляне на алтернативни терапии. Препоръчва се засилено наблюдение на пациентите ако AVANDAMET се използва в комбинация, особено с инсулин, но също и със сулфанилурееен продукт.

Сърдечна недостатъчност също е съобщавана по-често при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност; оток и сърдечна недостатъчност също са съобщавани по-често при пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Необходимо е повишено внимание при пациенти над 75 години поради ограничения опит при тази група. Тъй като всички нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти, инсулин и розиглитазон се свързват със задръжане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от оток.

Комбинация с инсулин

При клинични изпитвания е наблюдавана по-голяма честота на случаите на сърдечна недостатъчност при прилагането на розиглитазон в комбинация с инсулин. Тъй като и инсулин, и розиглитазон са свързани със задържане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от оток и исхемична болест на сърцето. Инсулин трябва да се добави към установена терапия с розиглитазон само в извънредни случаи и под внимателно наблюдение.

Миокардна исхемия

Ретроспективен анализ на данните от 42 сборни краткосрочни клинични изпитвания показва, че лечението с розиглитазон може да е свързано с повишен риск от миокардни исхемични събития. Обаче като цяло наличните данни за риска от сърдечна исхемия са неокончателни (вж. точка 4.8). Има ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с исхемична болест на сърцето и/или периферна артериална болест. По тази причина, като предпазна мярка при тези пациенти, не се препоръчва прилагането на розиглитазон, особено при такива със симптоми на миокардна исхемия.

Остър коронарен синдром (ACS)

Пациенти с остър коронарен синдром не са проучвани в контролирани клинични изпитвания с розиглитазон. Не трябва да се започва лечение с розиглитазон при пациенти с остро коронарно събитие и то трябва да се преустанови по време на острата фаза, поради възможно развитие на сърдечна недостатъчност при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Проследяване на чернодробната функция

В пост-регистрационния период има редки съобщения за хепатоцелуларна дисфункция (вж. точка 4.8). Опитът от приложение на розиглитазон при пациенти със завишени стойности на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната 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 нива над нормалните граници на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната 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, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат повторно изследвани, възможно най-бързо. Ако ALT нивата останат повишени до >3 пъти над горната граница на нормалните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако при някои от пациентите се наблюдават симптоми, предполагащи нарушение на чернодробните функции, които могат да включват необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия и/или потъмняване на урината, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени. Решението за продължаване на лечението на пациента с AVANDAMET трябва да се основава на клинична преценка до получаване на лабораторните резултати. При наличие на жълтеница, лечението с лекарството трябва да бъде прекратено.

Нарушения на очите

Пост-маркетингови съобщения на възобновяване или влошаване на диабетен макуларен оток с намалена зрителна активност са докладвани при лечение с тиазолидиндиони, включително розиглитазон. Много от тези пациенти съобщават за съпътстващ периферен оток. Не е изяснено дали има или няма пряка връзка между розиглитазон и макуларен оток, но лекарите трябва да бъдат внимателни за възможността от макуларен оток ако пациентите съобщават смущения в зрителната активност и трябва да се обмисли подходяща офталмологична консултация.

Повишаване на теглото

В клинични проучвания с розиглитазон е наблюдавано доза-свързано повишаване на теглото, което е било по-голямо при прилагане в комбинация с инсулин. Следователно, теглото трябва да бъде внимателно проследявано, тъй като покачането може да се дължи на задържане на течности, което може да бъде свързано със сърдечна недостатъчност.

Анемия

Лечението с розиглитазон 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 AVANDAMET.

Хипогликемия

Пациентите, приемащи AVANDAMET в комбинация със сулфанилуреен продукт или инсулин, могат да бъдат изложени на риск от дозосвързана хипогликемия. Може да е необходимо засилено наблюдение на пациента и намаляване на дозата на съпътстващия продукт.

Оперативни интервенции

Тъй като AVANDAMET съдържа метформин хидрохлорид, лечението трябва да се прекъсне 48 часа преди планова операция с обща анестезия и не трябва да 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, поради активното вещество метформин, лечението с AVANDAMET трябва да се прекрати преди или по време на тестове, като приемът 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 тя е нормална (вж. точка 4.5).

Нарушения на костите

Дългосрочни изпитвания показват повишена честота на фрактури на костите при пациенти, и по-специално при пациенти от женски пол, приемащи розиглитазон (вж. точка 4.8). По-голямата част от фрактурите са били на горните крайници и дисталната част на долните крайници. При жени тази повишена честота е наблюдавана след първата година от лечението и е персистирала по време на дългосрочно лечение. Рискът от фрактура трябва да се има предвид при наблюдението на пациентите, особено пациентите от женски пол, лекувани с розиглитазон.

Други предпазни мерки

По време на клинични проучвания, розиглитазон е приеман от жени в пременопауза. Макар че в предклинични проучвания е наблюдаван хормонален дисбаланс (вж. точка 5.3), не са установени значителни нежелани ефекти, свързани с менструални 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 (вж. точка 4.6).

Трябва да се внимава при едновременно прилагане на AVANDAMET със CYP2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин), поради влияние върху фармакокинетиката на розиглитазон (вж. точка 4.5). Освен това AVANDAMET трябва да се използва с внимание при едновременно приложение с катийонни лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. циметидин), поради влияние върху фармакокинетиката на метформин (вж. точка 4.5). Нивото на кръвната захар трябва да се проследява внимателно. Трябва да се обмисли адаптиране 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 наднормено тегло 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия на AVANDAMET, но едновременната употреба на активните 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 активните вещества (розиглитазон и метформин) 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 активните вещества на AVANDAMET - метформин (вж. точка 4.4). Необходимо е да се избягва приемът на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Катийонните лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. циметидин), могат да взаимодействат с метформин, конкурирайки се за общи ренални тубулни транспортни системи. Проучване, проведено със седем здрави доброволци, е показало, че циметидин, предписан в доза 400 mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция на метформин (AUC) до 50% и C_{max} до 81%. Затова, когато едновременно се предписват катийонни лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция, трябва да се обмисли строго проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промяна в лечението на диабета (вж. точка 4.4).

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

Едновременното прилагане на розиглитазон с гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8) води до двойно увеличаване на плазмените концентрации на розиглитазон. Тъй като има вероятност за увеличаване риска от свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, може да е необходимо намаляване на препоръчаната доза розиглитазон. Трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

Едновременното прилагане на розиглитазон с рифампицин (индуктор на CYP2C8) води до намаляване на плазмените концентрации на розиглитазон с 66%. Не може да се изключи, че други индуктори (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат също да окажат влияние върху експозицията на розиглитазон. Може да е необходимо повишаване на дозата на розиглитазон. Трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

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

Едновременното прилагане на розиглитазон с пероралните антихипергликемични лекарства глибенкламид и акарбоза не води до клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с дигоксин, субстрата на CYP2C9 - варфарин, субстратите на CYP3A4 - нифедипин, етинилестрадиол или норетиндрон след едновременно прилагане с розиглитазон.

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, която да предизвика натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Приемът на метформин 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 имат съществена хипергликемичната активност. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и е необходимо да се правят по-чести кръвни тестове за проследяване нивото на глюкозата в

кръвта, особено при започване на лечението. При необходимост, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва 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 антихипергликемичния 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.

Докладвано е, че розиглитазон преминава през човешката плацента и се открива в тъканите на фетуса. Няма достатъчно данни за употребата на розиглитазон при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

Както розиглитазон, така и метформин 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 се приема от жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

AVANDAMET не повлиява, или повлиява пренебрежимо слабо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу за всяко от активните вещества, съдържащи се в AVANDAMET. Ако дадена нежелана лекарствена реакция не е наблюдавана при едно от активните вещества на AVANDAMET или ако се наблюдава при по-голяма честота от тази при отделните компоненти, тя е представена за фиксираната дозова комбинация.

Нежеланите реакции за всеки режим на лечение са представени по-долу в зависимост от системно – органна класификация и абсолютна честота. За доза-зависимите нежелани реакции честотата отразява най-високата доза на розиглитазон. Категорията по честота не отразява други фактори, включващи променлива продължителност на проучването, вече съществуващи състояния и изходни характеристики на пациентите. Възможно е определените категории по честота на нежеланите реакции на основата на опит от клинични проучвания да не отразяват честотата на нежеланите събития, настъпващи в нормалната клинична практика. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$ включително изолирани случаи).

AVANDAMET

Данните от двойно слепи проучвания потвърждават, че профилът на безопасност при едновременно приложение на розиглитазон и метформин е подобен на комбинирания профил на нежеланите лекарствени реакции на двата лекарствени продукта. Данните с AVANDAMET са също в съгласие с този комбиниран профил на нежеланите лекарствени реакции.

Данни от клинични проучвания (добавяне на инсулин към установена с AVANDAMET терапия)

В едно проучване (n=322), в което към терапията с AVANDAMET на пациенти е добавен инсулин, не са наблюдавани повече нови нежелани събития от вече установените за AVANDAMET или комбинирани терапии с розиглитазон.

Все пак рискът от свързани с течност нежелани събития и хипогликемия е повишен когато AVANDAMET се използва в комбинация с инсулин.

Розиглитазон

Данни от клинични проучвания

Нежеланите реакции за всеки режим на лечение са представени по-долу в зависимост от системата орган клас и абсолютна честота. За доза-зависимите нежелани реакции честотата отразява най-високата доза на розиглитазон. Категорията по честота не отразява други фактори, включващи променлива продължителност на проучването, вече съществуващи състояния и основни характеристики на пациентите.

В Таблица 1 са изброени установените нежелани реакции при преглед на клинични изпитвания, включващи над 5 000 лекувани с розиглитазон пациенти. В таблицата нежеланите реакции във всяка група система, орган клас са представени с намаляваща честота за монотерапията с розиглитазон. 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 с розиглитазон

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции според режима на лечение		
	Монотерапия с розиглитазон	Розиглитазон с метформин	Розиглитазон с метформин и сулфанилуреен продукт
Нарушения на кръвта и лимфната система			
анемия	Чести	Чести	Чести
гранулоцитопения			Чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
хиперхолестеролемия ¹	Чести	Чести	Чести
хипертриглицеридемия	Чести		
хиперлипемия	Чести	Чести	Чести
покачване на теглото	Чести	Чести	Чести
повишаване на апетита	Чести		
хипогликемия		Чести	Много чести
Нарушения на нервната система			
световъртеж*		Чести	
главоболие*			Чести
Сърдечни нарушения			
сърдечна недостатъчност ²		Чести	Чести
сърдечна исхемия ^{3*}	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения			
запек	Чести	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
фрактури на костите ⁴	Чести	Чести	
миалгия*			Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
оток	Чести	Чести	Много чести

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

¹ Хиперхолестеролемия е докладвана в до 5,3% от пациентите, лекувани с розиглитазон (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 умерено тежки и обикновено не са изисквали прекъсване на лечението.

² Повишени случаи на сърдечна недостатъчност са наблюдавани, когато розиглитазон е добавян към режими на лечение със сулфанилуреини продукти (или като двойна, или като тройна терапия), като честотата им е била по-голяма при 8 mg розиглитазон в сравнение с 4 mg розиглитазон (обща дневна доза). Честотата на сърдечната недостатъчност при тройна перорална терапия е била 1,4% в основното двойно сляпо изпитване в сравнение с 0,4% при двойна терапия с метформин и сулфанилуреен продукт. Случаите на сърдечна недостатъчност

при комбинация с инсулин (розиглитазон, добавен към установената инсулинова терапия) са били 2,4% в сравнение с инсулин самостоятелно, 1,1%.

В едногодишно плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас I-II по NYHA е настъпило влошаване или възможно влошаване на сърдечната недостатъчност при 6,4% от пациентите, лекувани с розиглитазон в сравнение с 3,5% при плацебо.

³ В ретроспективен анализ на данни от 42 сборни краткосрочни клинични проучвания, общата честота на събитията, типично свързани със сърдечна исхемия, е по-голяма за схеми, включващи розиглитазон, 2,00% спрямо комбинацията от контролите активно вещество и плацебо, 1,53% [коэффициент на риск (HR) 1,30 (95% доверителен интервал (CI) 1,004 - 1,69)]. Този риск се е увеличавал когато розиглитазон е добавен към установена инсулинова терапия и при пациенти, приемащи нитрати при диагностицирана исхемична болест на сърцето. При актуализация на този ретроспективен анализ, включваща 10 допълнителни изпитвания, които отговарят на критериите за включване, но не са били налични в момента на първоначалния анализ, общата честота на събитията, нормално свързани със сърдечна исхемия, не е била статистически различна за схемите на лечение, съдържащи розиглитазон, 2,21 % спрямо комбинация от активни и плацебо стандарти, 2,08 % [HR 1,098 (95 % CI 0,809 – 1,354)]. В проспективно изпитване за сърдечносъдови събития с краен резултат (средно проследяване 5,5 години) събитията, свързани с първичната крайна точка, изразяващи се като сърдечносъдова смърт или хоспитализация, са били подобни между розиглитазон и активните стандарти [HR 0,99 (95 % CI 0,85 – 1,16)]. Две други дългосрочни проспективни рандомизирани контролирани проучвания (9 620 пациенти, продължителност на изпитването >3 години за всяко изпитване), сравняващи розиглитазон с някои други разрешени за употреба перорални антидиабетни средства или плацебо не са потвърдили или изключили потенциалния риск от сърдечна исхемия. Като цяло, наличните данни за риска от сърдечна исхемия са неубедителни.

⁴ Дългосрочни изпитвания показват повишена честота на фрактури на костите при пациенти, и по-специално при пациенти от женски пол, приемащи розиглитазон. В едно изпитване на монотерапия, честотата при жени за розиглитазон е била 9,3% (2,7 пациенти на 100 пациенто-години) спрямо 5,1% (1,5 пациенти на 100 пациенто-години) за метформин или 3,5% (1,3 пациенти на 100 пациенто-години) за глибенкламид. В друго дългосрочно изпитване е наблюдавана повишена честота на фрактури на костите при лицата в групата на комбиниран розиглитазон в сравнение с активната контрола [8,3 % спрямо 5,3 %, Коэффициент на риска 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Показано е, че рискът от фрактура при жени спрямо контролата е по-висок [11,5 % спрямо 6,3 %, Коэффициент на риска 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)] от този при мъже спрямо контролата [5,3 % спрямо 4,3 %, Коэффициент на риска 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Необходими са допълнителни данни, за да се определи дали има повишен риск от фрактури при мъже след по-дълъг период на проследяване. Повечето от фрактурите са докладвани за горните крайници и дисталната част на долните крайници (вж. точка 4.4).

При двойно слепи клинични проучвания с розиглитазон, честотата на повишаване на ALT (аланинаминотрансфераза) повече от три пъти над горната граница на нормалните стойности е еднаква с тази при плацебо (0,2 %) и по-малка от тази на активните стандарти (0,5% метформин/сулфанилуреен продукт). 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.

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.

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

Нежелана реакция	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
бързо и прекомерно покачване на теглото	Много редки
Нарушения на имунната система (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан)	
анафилактична реакция	Много редки
Нарушения на очите	
макуларен оток	Редки
Сърдечни нарушения	
застойна сърдечна недостатъчност/белодробен оток	Редки
Хепато-билиарни нарушения	
чернодробна дисфункция, първоначално доказваща се с повишено ниво на чернодробните ензими ⁵	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан (вж. Нарушения на имунната система)	
ангиоедем	Много редки
кожни реакции (напр. уртикария, сърбеж, обрив)	Много редки

⁵ Съобщавани са редки случаи на повишени нива на чернодробните ензими и хепатоцелуларна дисфункция. В много редки случаи е съобщаван фатален изход.

Метформин

Данни от клинични проучвания и постмаркетингови данни

В Таблица 3 са представени нежеланите лекарствени реакции в зависимост от системата орган клас и абсолютната честота. Категориите по честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта на метформин в Европейския съюз.

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции на метформин, установени от клинични проучвания и от постмаркетингови данни

Нежелана реакция	Честота
Стомашно-чревни нарушения	
гастро-интестинални симптоми ⁶	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
лактатна ацидоза	Много редки
недостиг на витамин В12 ⁷	Много редки
Нарушения на нервната система	
метален вкус	Чести
Хепато-билиарни нарушения	
нарушения в чернодробната функция	Много редки
хепатит	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
уртикария	Много редки
еритем	Много редки
пруритус	Много редки

⁶ Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат по-често по време на иницирането на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

⁷ Дългосрочно лечение с метформин е свързано с понижаване на резорбцията на витамин В12, което може много рядко да доведе до клинично значим дефицит на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с AVANDAMET.

Има ограничени данни за предозиране с розиглитазон при хора. В клинични проучвания с доброволци, розиглитазон е приеман като единична перорална доза до 20 mg и се понася добре.

Значително предозиране на метформин (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 метформин е хемодиализата. Розиглитазон, обаче се свързва във висока степен с белтъците и не може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация от перорални лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар, АТС код: А10BD03

AVANDAMET комбинира две антихипергликемични активни вещества с допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: розиглитазон малеат, който принадлежи към групата на тиазолидиндионите и метформин хидрохлорид, принадлежащ към групата на бигванидите. Тиазолидиндионите действат основно чрез намаляване на инсулиновата резистентност, а бигванидите основно чрез намаляване продукцията на ендогенна глюкоза в черния дроб.

Розиглитазон

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

Антихипергликемичната активност на розиглитазон е установена при редица животински модели с диабет тип 2. В допълнение, розиглитазон съхранява функцията на β -клетките, което проличава от увеличената островна маса и съдържанието на инсулин, и предотвратява развитието на ясно изразена хипергликемия при животински модели с диабет тип 2. Розиглитазон не стимулира секрецията на инсулин от панкреаса и не предизвиква хипогликемия при плъхове и мишки. Основният метаболит (парахидроксисулфат) е с голям афинитет към разтворимия човешки PPAR γ и показва относително висок потенциал при изследване на глюкозния толеранс при мишки с наднормено тегло. Клиничното значение на това наблюдение не е напълно изяснено.

В клинични проучвания е установено, че ефектът на намаляване на нивото на глюкозата с розиглитазон 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 на гладно и след хранене.

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

В съответствие с механизма на действие, розиглитазон в комбинация с метформин 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 розиглитазон и метформин води до адитивни ефекти върху гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2.

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

Активно контролирано клинично проучване (розиглитазон до 8 mg дневно или метформин до 2 000 mg дневно) с продължителност 24 седмици е проведено при 197 деца (на възраст 10-17 години) с тип 2 диабет. Подобрене в HbA1c от основното състояние е достигнало статистическа значимост само в групата с метформин. Розиглитазон не е показал по-ниска ефикасност от метформин. След лечение с розиглитазон не са били установени нови данни, отнасящи се до безопасността при деца в сравнение с възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Не са налични дългосрочни данни за ефикасност и безопасност при деца.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial – Изпитване за проследяване на прогресията на клиничния изход при диабет) е многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано изпитване с

продължителност на лечението 4-6 години (медиана на продължителността 4 години), в което розиглитазон в дози от 4 до 8 mg дневно, се сравнява с метформин (500 mg до 2 000 mg дневно) и глибенкламид (2,5 до 15 mg дневно) при 4 351 нелекувани, скоро диагностицирани (≤ 3 години) пациенти с диабет тип 2. Лечението с розиглитазон значимо намалява риска от неуспех на монотерапията (FPG $>10,0$ mmol/L) с 63% в сравнение с глибенкламид (коефициент на риск 0,37, CI 0,30-0,45) и с 32% в сравнение с метформин (коефициент на риск 0,68, CI 0,55-0,85) в хода на проучването (до 72 месеца от лечението). Това означава, че кумулативната честота на неуспеха на монотерапията е 10,3% при пациентите, лекувани с розиглитазон, 14,8% при пациентите, лекувани с метформин и 23,3% при пациентите, лекувани с глибенкламид. Общо 43%, 47% и 42% от пациентите в групите, лекувани съответно с розиглитазон, глибенкламид и метформин, са се отказали поради причини, различни от неуспеха на монотерапията. Влиянието на тези находки върху прогресията на болестта и върху случаите на микроваскуларна и макроваскуларна болест не е установено (вж. точка 4.8). Наблюдаваните в това проучване нежелани събития съответстват на установения профил на нежелани събития за всяко от лечението, включително продължително покачване на теглото при розиглитазон. Допълнително е наблюдавана повишена честота на костни фрактури при жени, лекувани с розиглитазон (вж. точки 4.4 и 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Оценка на розиглитазон за сърдечни събития и регулация на гликемия при диабет) е голямо (4 447 участници), открито, проспективно, контролирано изпитване (средно проследяване 5,5 години), в което пациенти с диабет тип 2, недобре контролирани с метформин или сулфониурея, са били рандомизирани да приемат допълнително розиглитазон или метформин, или сулфониуреи. Средната продължителност на диабета при тези пациенти е била приблизително 7 години. Приетата първична крайна точка е била хоспитализация вследствие на сърдечносъдово събитие (което включва хоспитализации за сърдечна недостатъчност) или сърдечносъдова смърт. Средните дози в края на рандомизираното лечение са показани в следната таблица:

Рандомизирано лечение [†]	Средна (SD) доза в края на рандомизираното лечение
Розиглитазон (или SU, или метформин)	6,7 (1,9) mg
Сулфониуреи (основно лечение с метформин)	
Глимепирид*	3,6 (1,8) mg
Метформин (основно лечение със сулфониуреи)	1995,5 (682,6) mg

*Подобни относителни ефективни дози (т.е. приблизително половин максимална доза) за други производни на сулфониурея (глибенкламид и гликазид).

[†]Пациенти, които са приели назначеното лечение като рандомизирано в комбинация с правилното основно лечение и с данни, които е можело да бъдат оценени.

Не е наблюдавана разлика в броя на събитията с приета първична крайна цел за розиглитазон (321/2 220) спрямо активната контрола (323/2 227) (HR 0,99; CI 0,85-1,16), което отговаря на предварително определения критерий за не по-малка ефективност от 1,20 ($p = 0,02$). HR и CI за основни вторични крайни цели са били смъртен случай по каквато и да е причина (HR 0,86; CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – сърдечносъдова смърт, остър миокарден инфаркт, инсулт) (HR 0,93; CI 0,74-1,15), сърдечносъдова смърт (HR 0,84; CI 0,59-1,18), остър миокарден инфаркт (HR 1,14; CI 0,80-1,63) и инсулт (HR 0,72; CI 0,49-1,06). При едно подизпитване на 18-тия месец, розиглитазон като част от двойна терапия е бил не по-малко ефективен от комбинацията от сулфониурея плюс метформин за намаляване на HbA1c. В крайния анализ на 5-тата година по време на лечение с рандомизирана двойна комбинирана терапия ($p < 0,0001$ за разлика в лечението) е наблюдавано коригирано средно намаляване спрямо изходното ниво на HbA1c с 0,14 % за пациенти на розиглитазон, прибавен към метформин в сравнение с повишаване с 0,17 % за пациенти, приемащи сулфониурея, прибавена към метформин. Наблюдавано е коригирано средно намаляване на HbA1c с 0,24 %

при пациенти, приемащи розиглитазон, прибавен към сулфониурейя в сравнение с намаляване на HbA1c с 0,10 % при пациенти, приемащи метформин, прибавен към сулфониурейя ($p = 0,0083$ за разлика в лечението). При лечението, съдържащи розиглитазон, е имало значително повишаване на случаите на сърдечна недостатъчност (с фатален изход и без фатален изход) (HR 2,10; CI 1,35-3,27) и костни фрактури (Коефициент на риска 1,57; CI 1,26-1,97) в сравнение с активната контрола (вж. точки 4.4 и 4.8). Общо 564 пациенти са отпаднали от проследяването на сърдечно-съдовата система, което отговаря на 12,3 % от пациентите на розиглитазон и 13 % от контролните пациенти; това представлява 7,2 % от пациентогодините, загубени за проследяване на сърдечно-съдови събития и 2,0 % от пациентогодините, загубени за проследяване на смъртност по каквато и да е причина.

Метформин

Метформин 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.

Метформин може да оказва действието си чрез три механизма:

- намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- умерено повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното захващане на глюкозата и използването ѝ в мускулите
- забавяне резорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген, въздействайки на гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

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

По време на проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) е установена дългосрочна полза от интензивния контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализите на резултатите на пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешна самостоятелно прилагана диета, са показали:

- значително намаляване на абсолютния риск за всяко от усложненията, свързани с диабета, при групата на метформин (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 групите на монотерапия с инсулин (40,1 случая /1 000 пациент-години), $p=0,0034$
- значително намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабета смъртност: метформин 7,5 случая/1 000 пациент-години, само на диета 12,7 случая/1 000 пациент-години, $p=0,017$
- значително намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 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 намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 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 розиглитазон и метформин в таблетка AVANDAMET и тези, получени съответно от таблетки розиглитазон малеат и метформин хидрохлорид.

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

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

Розиглитазон

Резорбция

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

Приемането на розиглитазон 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 розиглитазон да бъде обвързано с храненето. Резорбцията на розиглитазон не се променя от увеличаване на стомашното рН.

Разпределение

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

Метаболизъм

Метаболизмът на розиглитазон е продължителен, като не се отделя непроменено изходно съединение. Основните пътища на метаболизъм са N-деметиране и хидроксилиране, последвано от конюгация със сулфат и глюкуронова киселина. Приносът на основния метаболит (парахидроксисулфат) за цялостната антихипергликемична активност на розиглитазон не е напълно изяснен при човека и не може да се изключи, че метаболитът може да 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 клинични изпитвания фаза III са били включени значителен брой пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

In vitro изпитвания показват, че розиглитазон 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 розиглитазон, съществува малка вероятност за значителни взаимодействия на метаболитна основа с лекарства, метаболизиращи от тези P450 ензими. *In vitro*, розиглитазон показва умерено инхибиране на CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) и слабо инхибиране на CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (вж. точка 4.5). *In vivo* изпитване за лекарствено взаимодействие с варфарин показва, че розиглитазон не взаимодейства със субстратите на CYP2C9 *in vivo*.

Елиминиране

Общият плазмен клирънс на розиглитазон е около 3 l/h и крайният елиминационен полуживот на розиглитазон е около 3 до 4 часа. Няма данни за неочаквано кумулиране на розиглитазон след дозиране веднъж или два пъти дневно. Основният път на екскреция е чрез урината, като две-трети от дозата се отделят по този начин, а отделеното количество чрез фецеса е около 25% от дозата. В урината и фецеса не се открива активно вещество в непроменен вид. Крайният елиминационен полуживот, определен чрез радиоактивност е около 130 часа, което показва много бавно елиминиране на метаболитите. Кумулиране на метаболитите в плазмата се очаква при многократно дозиране, особено на основния метаболит (парахидроксисулфат), за който се очаква 8 пъти по-голямо кумулиране.

Специални групи

Пол: При обобщен популационен фармакокинетичен анализ, не са отбелязани различия във фармакокинетиката на розиглитазон при мъже и жени.

Пациенти в напреднала възраст: При обобщен популационен фармакокинетичен анализ, не е наблюдавано значимо повлияване на фармакокинетиката на розиглитазон, обусловено от възрастта.

Деца и юноши: Популационен фармакокинетичен анализ, включващ 96 деца на възраст от 10 до 18 години с тегло от 35 до 178 kg предполага сходно средно съотношение CL/F при деца и възрастни. Индивидуалното съотношение CL/F в педиатричната популация е било в същия обхват както индивидуалните данни при възрастни. Съотношението CL/F изглежда не зависи от възрастта, но се увеличава с теглото в педиатричната популация.

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 индивиди. Наблюдаваната разлика в стойностите между отделните пациенти е голяма, със 7 кратна разлика в стойностите под кривата AUC за несвързаната фракция, между пациентите.

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

Метформин

Резорбция

След прием на перорална доза метформин t_{max} се достига за 2,5 часа. Абсолютната бионаличност след прием на таблетка метформин от 500 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60 %. След перорален прием нерезорбираното количество, което се открива във фецеса е 20-30%.

След перорален прием резорбцията на метформин е с насищане и е непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на резорбцията на метформин е нелинейна. При прием на обичайни дози метформин 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 проучвания максималните плазмени нива на метформин (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 метформин. 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 значение на това намаление не е изяснено.

Разпределение

Свързането с плазмените белтъци е незначително. Метформин се разпределя 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

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

Елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания с животни с комбинираните продукти в AVANDAMET. Посочените по-долу данни са от самостоятелни изпитвания с розиглитазон или метформин.

Розиглитазон

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

В проучвания за репродуктивна токсичност, прилагането на розиглитазон при плъхове през втората половина на бременността се свързва със смърт на плода и забавено развитие. В допълнение, розиглитазон подтиска синтеза на естрадиол и прогестерон в яйчниците, и понижава плазмените нива на тези хормони, което води до ефекти върху еструса, менструалния цикъл и фертилитета (вж. точка 4.4).

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

Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват 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

Ядро на таблетката:

Натриев нишестен гликолат

Хипромелоза (E464)

Микрокристална целулоза (E460)

Лактоза монохидрат

Повидон (E1201)

Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Червен железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Непрозрачни блистери (PVC/PVdC/алуминий). Опаковки от 28, 56, 112, 336 (3x112) и 360 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/004-006

EU/1/03/258/016

EU/1/03/258/020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 2003

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg розиглитазон (*rosiglitazone*) (под формата на розиглитазон малеат) и 1 000 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (отговарящи на 780 mg метформин свободна основа)

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа лактоза (приблизително 11 mg)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълти филмирани таблетки, маркирани с “gsk” от едната страна и с “2/1000” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AVANDAMET е показан за лечение на пациенти със захарен диабет тип 2, особено такива с наднормено тегло:

- при които не е възможно да се постигне достатъчен гликемичен контрол при самостоятелен перорален прием на максималната поносима доза метформин.
- като тройна перорална терапия в комбинация със сулфанилурейни продукти при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол въпреки приложената двойна перорална терапия с прием на максималната поносима доза метформин и сулфанилурейен продукт (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

За различните режими на дозиране AVANDAMET е наличен в съответни концентрации.

Обикновено началната дневна доза AVANDAMET е 4 mg розиглитазон плюс 2 000 mg метформин хидрохлорид.

Ако е необходим по-добър гликемичен контрол, дозата на розиглитазон може да бъде увеличена до 8 mg дневно след 8 седмици. Максималната препоръчвана дневна доза AVANDAMET е 8 mg розиглитазон плюс 2 000 mg метформин хидрохлорид.

Общата дневна доза AVANDAMET трябва да бъде прилагана разделена на две дози.

Титриране на дозата розиглитазон (добавен към оптималната доза метформин) може да се предприеме преди пациентът да премине на лечение с AVANDAMET.

Когато е клинично оправдано, може да се предприеме директна промяна от монотерапия с метформин към AVANDAMET.

Приемът на AVANDAMET по време на или непосредствено след хранене може да намали симптомите от страна на гастро-интестиналната система, свързани с метформин.

Тройна перорална терапия (розиглитазон, метформин и сулфанилуруеен продукт) (вж. точка 4.4)

- Пациенти, приемащи метформин и сулфанилуруеен продукт: когато е подходящо може да се започне лечение с AVANDAMET в дозировка 4 mg дневно розиглитазон с метформин в доза, заместваща приеманата до момента. Увеличаване на дозата розиглитазон на 8 mg дневно трябва да се предприеме внимателно, след подходяща клинична оценка, за да се определи рискът за пациента от развитие на нежелани реакции, свързани със задържане на течности (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Пациенти на тройна перорална терапия: когато е подходящо AVANDAMET може да замести приеманите до момента дози розиглитазон и метформин.

Когато е подходящо AVANDAMET може да бъде използван, за да замести едновременното лечение с розиглитазон и метформин 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, тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, а при пациентите в напреднала възраст бъбречната функция обикновено е намалена (вж. точки 4.3 и 4.4).

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 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на AVANDAMET при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група (вж. точки 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

AVANDAMET е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към розиглитазон, метформин хидрохлорид или някое от помощните вещества
- сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (New York Heart Association (NYHA) стадии I до IV)
- остър коронарен синдром (нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента) (вж. точка 4.4)
- 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 (вж. точка 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 ml/min (вж. точка 4.4)
- остри състояния, при които е възможна промяна на бъбречната функция като:
 - дехидратация
 - тежка инфекция
 - шок
 - вътресъдово прилагане на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4)
- кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, което може да се наблюдава в резултат на натрупване на метформин. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, приемащи метформин, 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 ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Лабораторните находки с диагностично значение са намаляване на рН на кръвта, плазмени лактатни нива над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. При подозрение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да бъде прекратено и пациентът да бъде хоспитализиран незабавно (вж. точка 4.9).

Бъбречна функция

Тъй като метформин 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 антихипертолично или диуретично лечение, или при започване на терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност

Тиазолидиндионите могат да причинят задръжане на течности, което може да изостри или замъгли признаци или симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. Розиглитазон може да доведе до доза-зависимо задръжане на течности. Индивидуално трябва да бъде преценявана възможността за задръжането на течности да е допринесло за покачване на теглото, тъй като много рядко е съобщавано за бързо и прекомерно покачване на теглото като признак на задръжане на течности. Всички пациенти, особено тези, лекувани едновременно с инсулин, но и със сулфанилурейни продукти, тези с риск от сърдечна недостатъчност и тези с намален сърдечен резерв, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на нежелани реакции, свързани със задръжане на течности, включително покачване на теглото и сърдечна недостатъчност. Лечението с AVANDAMET трябва да бъде прекратено, ако се наблюдава влошаване на състоянието на сърдечната дейност.

Приложението на AVANDAMET в комбинация със сулфанилурейен продукт или инсулин може да бъде свързано с повишени рискове от задръжане на течност и сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8). Решението за започване на лечение с AVANDAMET в комбинация със сулфанилурейен продукт трябва да включва обмисляне на алтернативни терапии. Препоръчва се засилено наблюдение на пациентите ако AVANDAMET се използва в комбинация, особено с инсулин, но също и със сулфанилурейен продукт.

Сърдечна недостатъчност също е съобщавана по-често при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност; оток и сърдечна недостатъчност също са съобщавани по-често при пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Необходимо е повишено внимание при пациенти над 75 години поради ограничения опит при тази група. Тъй като всички нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти, инсулин и розиглитазон се свързват със задръжане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от оток.

Комбинация с инсулин

При клинични изпитвания е наблюдавана по-голяма честота на случаите на сърдечна недостатъчност при прилагането на розиглитазон в комбинация с инсулин. Тъй като и инсулин, и розиглитазон са свързани със задържане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от оток и исхемична болест на сърцето. Инсулин трябва да се добави към установена терапия с розиглитазон само в извънредни случаи и под внимателно наблюдение.

Миокардна исхемия

Ретроспективен анализ на данните от 42 сборни краткосрочни клинични изпитвания показва, че лечението с розиглитазон може да е свързано с повишен риск от миокардни исхемични събития. Обаче като цяло наличните данни за риска от сърдечна исхемия са неокончателни (вж. точка 4.8). Има ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с исхемична болест на сърцето и/или периферна артериална болест. По тази причина, като предпазна мярка при тези пациенти, не се препоръчва прилагането на розиглитазон, особено при такива със симптоми на миокардна исхемия.

Остър коронарен синдром (ACS)

Пациенти с остър коронарен синдром не са проучвани в контролирани клинични изпитвания с розиглитазон. Не трябва да се започва лечение с розиглитазон при пациенти с остро коронарно събитие и то трябва да се преустанови по време на острата фаза, поради възможно развитие на сърдечна недостатъчност при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Проследяване на чернодробната функция

В пост-регистрационния период има редки съобщения за хепатоцелуларна дисфункция (вж. точка 4.8). Опитът от приложение на розиглитазон при пациенти със завишени стойности на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната 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 нива над нормалните граници на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната 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, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат повторно изследвани, възможно най-бързо. Ако ALT нивата останат повишени до >3 пъти над горната граница на нормалните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако при някои от пациентите се наблюдават симптоми, предполагащи нарушение на чернодробните функции, които могат да включват необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия и/или потъмняване на урината, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени. Решението за продължаване на лечението на пациента с AVANDAMET трябва да се основава на клинична преценка до получаване на лабораторните резултати. При наличие на жълтеница, лечението с лекарството трябва да бъде прекратено.

Нарушения на очите

Пост-маркетингови съобщения на възобновяване или влошаване на диабетен макуларен оток с намалена зрителна активност са докладвани при лечение с тиазолидиндиони, включително розиглитазон. Много от тези пациенти съобщават за съпътстващ периферен оток. Не е изяснено дали има или няма пряка връзка между розиглитазон и макуларен оток, но лекарите трябва да бъдат внимателни за възможността от макуларен оток ако пациентите съобщават смущения в зрителната активност и трябва да се обмисли подходяща офталмологична консултация.

Повишаване на теглото

В клинични проучвания с розиглитазон е наблюдавано доза-свързано повишаване на теглото, което е било по-голямо при прилагане в комбинация с инсулин. Следователно, теглото трябва да бъде внимателно проследявано, тъй като покачането може да се дължи на задържане на течности, което може да бъде свързано със сърдечна недостатъчност.

Анемия

Лечението с розиглитазон 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 AVANDAMET.

Хипогликемия

Пациентите, приемащи AVANDAMET в комбинация със сулфанилуреен продукт или инсулин, могат да бъдат изложени на риск от дозосвързана хипогликемия. Може да е необходимо засилено наблюдение на пациента и намаляване на дозата на съпътстващия продукт.

Оперативни интервенции

Тъй като AVANDAMET съдържа метформин хидрохлорид, лечението трябва да се прекъсне 48 часа преди планова операция с обща анестезия и не трябва да 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, поради активното вещество метформин, лечението с AVANDAMET трябва да се прекрати преди или по време на тестове, като приемът 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 тя е нормална (вж. точка 4.5).

Нарушения на костите

Дългосрочни изпитвания показват повишена честота на фрактури на костите при пациенти, и по-специално при пациенти от женски пол, приемащи розиглитазон (вж. точка 4.8). По-голямата част от фрактурите са били на горните крайници и дисталната част на долните крайници. При жени тази повишена честота е наблюдавана след първата година от лечението и е персистирала по време на дългосрочно лечение. Рискът от фрактура трябва да се има предвид при наблюдението на пациентите, особено пациентите от женски пол, лекувани с розиглитазон.

Други предпазни мерки

По време на клинични проучвания, розиглитазон е приеман от жени в пременопауза. Макар че в предклинични проучвания е наблюдаван хормонален дисбаланс (вж. точка 5.3), не са установени значителни нежелани ефекти, свързани с менструални 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 (вж. точка 4.6).

Трябва да се внимава при едновременно прилагане на AVANDAMET със CYP2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин), поради влияние върху фармакокинетиката на розиглитазон (вж. точка 4.5). Освен това AVANDAMET трябва да се използва с внимание при едновременно приложение с катийонни лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. циметидин), поради влияние върху фармакокинетиката на метформин (вж. точка 4.5). Нивото на кръвната захар трябва да се проследява внимателно. Трябва да се обмисли адаптиране 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 наднормено тегло 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия на AVANDAMET, но едновременната употреба на активните 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 активните вещества (розиглитазон и метформин) 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 активните вещества на AVANDAMET - метформин (вж. точка 4.4). Необходимо е да се избягва приемът на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Катийонните лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. циметидин), могат да взаимодействат с метформин, конкурирайки се за общи ренални тубулни транспортни системи. Проучване, проведено със седем здрави доброволци, е показало, че циметидин, предписан в доза 400 mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция на метформин (AUC) до 50% и C_{max} до 81%. Затова, когато едновременно се предписват катийонни лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция, трябва да се обмисли строго проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промяна в лечението на диабета (вж. точка 4.4).

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

Едновременното прилагане на розиглитазон с гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8) води до двойно увеличаване на плазмените концентрации на розиглитазон. Тъй като има вероятност за увеличаване риска от свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, може да е необходимо намаляване на препоръчаната доза розиглитазон. Трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

Едновременното прилагане на розиглитазон с рифампицин (индуктор на CYP2C8) води до намаляване на плазмените концентрации на розиглитазон с 66%. Не може да се изключи, че други индуктори (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат също да окажат влияние върху експозицията на розиглитазон. Може да е необходимо повишаване на дозата на розиглитазон. Трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

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

Едновременното прилагане на розиглитазон с пероралните антихипергликемични лекарства глибенкламид и акарбоза не води до клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с дигоксин, субстрата на CYP2C9 - варфарин, субстратите на CYP3A4 - нифедипин, етинилестрадиол или норетиндрон след едновременно прилагане с розиглитазон.

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, която да предизвика натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Приемът на метформин 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 имат съществена хипергликемичната активност. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и е необходимо да се правят по-чести кръвни тестове за проследяване нивото на глюкозата в

кръвта, особено при започване на лечението. При необходимост, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва 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 антихипергликемичния 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.

Докладвано е, че розиглитазон преминава през човешката плацента и се открива в тъканите на фетуса. Няма достатъчно данни за употребата на розиглитазон при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

Както розиглитазон, така и метформин 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 се приема от жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

AVANDAMET не повлиява, или повлиява пренебрежимо слабо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу за всяко от активните вещества, съдържащи се в AVANDAMET. Ако дадена нежелана лекарствена реакция не е наблюдавана при едно от активните вещества на AVANDAMET или ако се наблюдава при по-голяма честота от тази при отделните компоненти, тя е представена за фиксираната дозова комбинация.

Нежеланите реакции за всеки режим на лечение са представени по-долу в зависимост от системно - органна класификация и абсолютна честота. За доза-зависимите нежелани реакции честотата отразява най-високата доза на розиглитазон. Категорията по честота не отразява други фактори, включващи променлива продължителност на проучването, вече съществуващи състояния и изходни характеристики на пациентите. Възможно е определените категории по честота на нежеланите реакции на основата на опит от клинични проучвания да не отразяват честотата на нежеланите събития, настъпващи в нормалната клинична практика. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$ включително изолирани случаи).

AVANDAMET

Данните от двойно слепи проучвания потвърждават, че профилът на безопасност при едновременно приложение на розиглитазон и метформин е подобен на комбинирания профил на нежеланите лекарствени реакции на двата лекарствени продукта. Данните с AVANDAMET са също в съгласие с този комбиниран профил на нежеланите лекарствени реакции.

Данни от клинични проучвания (добавяне на инсулин към установена с AVANDAMET терапия)

В едно проучване (n=322), в което към терапията с AVANDAMET на пациенти е добавен инсулин, не са наблюдавани повече нови нежелани събития от вече установените за AVANDAMET или комбинирани терапии с розиглитазон.

Все пак рискът от свързани с течност нежелани събития и хипогликемия е повишен когато AVANDAMET се използва в комбинация с инсулин.

Розиглитазон

Данни от клинични проучвания

Нежеланите реакции за всеки режим на лечение са представени по-долу в зависимост от системата орган клас и абсолютна честота. За доза-зависимите нежелани реакции честотата отразява най-високата доза на розиглитазон. Категорията по честота не отразява други фактори, включващи променлива продължителност на проучването, вече съществуващи състояния и основни характеристики на пациентите.

В Таблица 1 са изброени установените нежелани реакции при преглед на клинични изпитвания, включващи над 5 000 лекувани с розиглитазон пациенти. В таблицата нежеланите реакции във всяка група система, орган клас са представени с намаляваща честота за монотерапията с розиглитазон. 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 с розиглитазон

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции според режима на лечение		
	Монотерапия с розиглитазон	Розиглитазон с метформин	Розиглитазон с метформин и сулфанилуреен продукт
Нарушения на кръвта и лимфната система			
анемия	Чести	Чести	Чести
гранулоцитопения			Чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
хиперхолестеролемия ¹	Чести	Чести	Чести
хипертриглицеридемия	Чести		
хиперлипемия	Чести	Чести	Чести
покачване на теглото	Чести	Чести	Чести
повишаване на апетита	Чести		
хипогликемия		Чести	Много чести
Нарушения на нервната система			
световъртеж*		Чести	
главоболие*			Чести
Сърдечни нарушения			
сърдечна недостатъчност ²		Чести	Чести
сърдечна исхемия ^{3*}	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения			
запек	Чести	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
фрактури на костите ⁴	Чести	Чести	
миалгия*			Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
оток	Чести	Чести	Много чести

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

¹ Хиперхолестеролемия е докладвана в до 5,3% от пациентите, лекувани с розиглитазон (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 умерено тежки и обикновено не са изисквали прекъсване на лечението.

² Повишени случаи на сърдечна недостатъчност са наблюдавани, когато розиглитазон е добавян към режими на лечение със сулфанилуреини продукти (или като двойна, или като тройна терапия), като честотата им е била по-голяма при 8 mg розиглитазон в сравнение с 4 mg розиглитазон (обща дневна доза). Честотата на сърдечната недостатъчност при тройна перорална терапия е била 1,4% в основното двойно сляпо изпитване в сравнение с 0,4% при двойна терапия с метформин и сулфанилуреен продукт. Случаите на сърдечна недостатъчност

при комбинация с инсулин (розиглитазон, добавен към установената инсулинова терапия) са били 2,4% в сравнение с инсулин самостоятелно, 1,1%.

В едногодишно плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас I-II по NYHA е настъпило влошаване или възможно влошаване на сърдечната недостатъчност при 6,4% от пациентите, лекувани с розиглитазон в сравнение с 3,5% при плацебо.

³ В ретроспективен анализ на данни от 42 сборни краткосрочни клинични проучвания, общата честота на събитията, типично свързани със сърдечна исхемия, е било по-голяма за схеми, включващи розиглитазон, 2,00% спрямо комбинацията от сравнителни активни вещества и плацебо, 1,53% [коефициент на риск (HR) 1,30 (95% доверителен интервал (CI) 1,004 - 1,69)]. Този риск се е увеличавал когато розиглитазон е добавен към установена инсулинова терапия и при пациенти, приемащи нитрати при диагностицирана исхемична болест на сърцето. При актуализация на този ретроспективен анализ, включваща 10 допълнителни изпитвания, които отговарят на критериите за включване, но не са били налични в момента на първоначалния анализ, общата честота на събитията, нормално свързани със сърдечна исхемия, не е била статистически различна за схемите на лечение, съдържащи розиглитазон, 2,21 % спрямо комбинация от активни и плацебо стандарти, 2,08 % [HR 1,098 (95 % CI 0,809 – 1,354)]. В проспективно изпитване за сърдечносъдови събития с краен резултат (средно проследяване 5,5 години) събитията, свързани с първичната крайна точка, изразяващи се като сърдечносъдова смърт или хоспитализация, са били подобни между розиглитазон и активните стандарти [HR 0,99 (95 % CI 0,85 – 1,16)]. Две други дългосрочни проспективни рандомизирани контролирани проучвания (9 620 пациенти, продължителност на изпитването >3 години за всяко изпитване), сравняващи розиглитазон с някои други разрешени за употреба перорални антидиабетни средства или плацебо не са потвърдили или изключили потенциалния риск от сърдечна исхемия. Като цяло, наличните данни за риска от сърдечна исхемия са неубедителни.

⁴ Дългосрочни изпитвания показват повишена честота на фрактури на костите при пациенти, и по-специално при пациенти от женски пол, приемащи розиглитазон. В едно изпитване на монотерапия, честотата при жени за розиглитазон е била 9,3% (2,7 пациенти на 100 пациенто-години) спрямо 5,1% (1,5 пациенти на 100 пациенто-години) за метформин или 3,5% (1,3 пациенти на 100 пациенто-години) за глибенкламид. В друго дългосрочно изпитване е наблюдавана повишена честота на фрактури на костите при лицата в групата на комбиниран розиглитазон в сравнение с активната контрола [8,3 % спрямо 5,3 %, Коефициент на риска 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Показано е, че рискът от фрактура при жени спрямо контролата е по-висок [11,5 % спрямо 6,3 %, Коефициент на риска 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)] от този при мъже спрямо контролата [5,3 % спрямо 4,3 %, Коефициент на риска 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Необходими са допълнителни данни, за да се определи дали има повишен риск от фрактури при мъже след по-дълъг период на проследяване. Повечето от фрактурите са докладвани за горните крайници и дисталната част на долните крайници (вж. точка 4.4).

При двойно слепи клинични проучвания с розиглитазон, честотата на повишаване на ALT (аланинаминотрансфераза) повече от три пъти над горната граница на нормалните стойности е еднаква с тази при плацебо (0,2 %) и по-малка от тази на активните стандарти (0,5% метформин/сулфанилуреен продукт). 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.

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.

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

Нежелана реакция	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
бързо и прекомерно покачване на теглото	Много редки
Нарушения на имунната система (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан)	
анафилактична реакция	Много редки
Нарушения на очите	
макуларен оток	Редки
Сърдечни нарушения	
застойна сърдечна недостатъчност/белодробен оток	Редки
Хепато-билиарни нарушения	
чернодробна дисфункция, първоначално доказваща се с повишено ниво на чернодробните ензими ⁵	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан (вж. Нарушения на имунната система)	
ангиоедем	Много редки
кожни реакции (напр. уртикария, сърбеж, обрив)	Много редки

⁵ Съобщавани са редки случаи на повишени нива на чернодробните ензими и хепатоцелуларна дисфункция. В много редки случаи е съобщаван фатален изход.

Метформин

Данни от клинични проучвания и постмаркетингови данни

В Таблица 3 са представени нежеланите лекарствени реакции в зависимост от системата орган клас и абсолютната честота. Категориите по честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта на метформин в Европейския съюз.

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции на метформин, установени от клинични проучвания и от постмаркетингови данни

Нежелана реакция	Честота
Стомашно-чревни нарушения	
гастро-интестинални симптоми ⁶	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
лактатна ацидоза	Много редки
недостиг на витамин В12 ⁷	Много редки
Нарушения на нервната система	
метален вкус	Чести
Хепато-билиарни нарушения	
нарушения в чернодробната функция	Много редки
хепатит	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
уртикария	Много редки
еритем	Много редки
пруритус	Много редки

⁶ Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат по-често по време на инициирането на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

⁷ Дългосрочно лечение с метформин е свързано с понижаване на резорбцията на витамин В12, което може много рядко да доведе до клинично значим дефицит на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с AVANDAMET.

Има ограничени данни за предозиране с розиглитазон при хора. В клинични проучвания с доброволци, розиглитазон е приеман като единична перорална доза до 20 mg и се понася добре.

Значително предозиране на метформин (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 метформин е хемодиализата. Розиглитазон, обаче се свързва във висока степен с белтъците и не може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация от перорални лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар, АТС код: А10BD03

AVANDAMET комбинира две антихипергликемични активни вещества с допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: розиглитазон малеат, който принадлежи към групата на тиазолидиндионите и метформин хидрохлорид, принадлежащ към групата на бигванидите. Тиазолидиндионите действат основно чрез намаляване на инсулиновата резистентност, а бигванидите основно чрез намаляване продукцията на ендогенна глюкоза в черния дроб.

Розиглитазон

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

Антихипергликемичната активност на розиглитазон е установена при редица животински модели с диабет тип 2. В допълнение, розиглитазон съхранява функцията на β -клетките, което проличава от увеличената островна маса и съдържанието на инсулин, и предотвратява развитието на ясно изразена хипергликемия при животински модели с диабет тип 2. Розиглитазон не стимулира секрецията на инсулин от панкреаса и не предизвиква хипогликемия при плъхове и мишки. Основният метаболит (парахидроксисулфат) е с голям афинитет към разтворимия човешки PPAR γ и показва относително висок потенциал при изследване на глюкозния толеранс при мишки с наднормено тегло. Клиничното значение на това наблюдение не е напълно изяснено.

В клинични проучвания е установено, че ефектът на намаляване на нивото на глюкозата с розиглитазон 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 на гладно и след хранене.

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

В съответствие с механизма на действие, розиглитазон в комбинация с метформин 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 розиглитазон и метформин води до адитивни ефекти върху гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2.

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

Активно контролирано клинично проучване (розиглитазон до 8 mg дневно или метформин до 2 000 mg дневно) с продължителност 24 седмици е проведено при 197 деца (на възраст 10-17 години) с тип 2 диабет. Подобрене в HbA1c от основното състояние е достигнало статистическа значимост само в групата с метформин. Розиглитазон не е показал по-ниска ефикасност от метформин. След лечение с розиглитазон не са били установени нови данни, отнасящи се до безопасността при деца в сравнение с възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Не са налични дългосрочни данни за ефикасност и безопасност при деца.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial – Изпитване за проследяване на прогресията на клиничния изход при диабет) е многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано изпитване с

продължителност на лечението 4-6 години (медиана на продължителността 4 години), в което розиглитазон в дози от 4 до 8 mg дневно, се сравнява с метформин (500 mg до 2 000 mg дневно) и глибенкламид (2,5 до 15 mg дневно) при 4 351 нелекувани, скоро диагностицирани (≤ 3 години) пациенти с диабет тип 2. Лечението с розиглитазон значимо намалява риска от неуспех на монотерапията (FPG $>10,0$ mmol/L) с 63% в сравнение с глибенкламид (коефициент на риск 0,37, CI 0,30-0,45) и с 32% в сравнение с метформин (коефициент на риск 0,68, CI 0,55-0,85) в хода на проучването (до 72 месеца от лечението). Това означава, че кумулативната честота на неуспеха на монотерапията е 10,3% при пациентите, лекувани с розиглитазон, 14,8% при пациентите, лекувани с метформин и 23,3% при пациентите, лекувани с глибенкламид. Общо 43%, 47% и 42% от пациентите в групите, лекувани съответно с розиглитазон, глибенкламид и метформин, са се отказали поради причини, различни от неуспеха на монотерапията. Влиянието на тези находки върху прогресията на болестта и върху случаите на микроваскуларна и макроваскуларна болест не е установено (вж. точка 4.8). Наблюдаваните в това проучване нежелани събития съответстват на установения профил на нежелани събития за всяко от лечението, включително продължително покачване на теглото при розиглитазон. Допълнително е наблюдавана повишена честота на костни фрактури при жени, лекувани с розиглитазон (вж. точки 4.4 и 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Оценка на розиглитазон за сърдечни събития и регулация на гликемия при диабет) е голямо (4 447 участници), открито, проспективно, контролирано изпитване (средно проследяване 5,5 години), в което пациенти с диабет тип 2, недобре контролирани с метформин или сулфонилурея, са били рандомизирани да приемат допълнително розиглитазон или метформин, или сулфонилуреи. Средната продължителност на диабета при тези пациенти е била приблизително 7 години. Приетата първична крайна точка е била хоспитализация вследствие на сърдечносъдово събитие (което включва хоспитализации за сърдечна недостатъчност) или сърдечносъдова смърт. Средните дози в края на рандомизираното лечение са показани в следната таблица:

Рандомизирано лечение [†]	Средна (SD) доза в края на рандомизираното лечение
Розиглитазон (или SU, или метформин)	6,7 (1,9) mg
Сулфонилуреи (основно лечение с метформин)	
Глимепирид*	3,6 (1,8) mg
Метформин (основно лечение със сулфонилуреи)	1995,5 (682,6) mg

*Подобни относителни ефективни дози (т.е. приблизително половин максимална доза) за други производни на сулфонилурея (глибенкламид и гликазид).

[†]Пациенти, които са приели назначеното лечение като рандомизирано в комбинация с правилното основно лечение и с данни, които е можело да бъдат оценени.

Не е наблюдавана разлика в броя на събитията с приета първична крайна цел за розиглитазон (321/2 220) спрямо активната контрола (323/2 227) (HR 0,99; CI 0,85-1,16), което отговаря на предварително определения критерий за не по-малка ефективност от 1,20 ($p = 0,02$). HR и CI за основни вторични крайни цели са били смъртен случай по каквато и да е причина (HR 0,86; CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – сърдечносъдова смърт, остър миокарден инфаркт, инсулт) (HR 0,93; CI 0,74-1,15), сърдечносъдова смърт (HR 0,84; CI 0,59-1,18), остър миокарден инфаркт (HR 1,14; CI 0,80-1,63) и инсулт (HR 0,72; CI 0,49-1,06). При едно подизпитване на 18-тия месец, розиглитазон като част от двойна терапия е бил не по-малко ефективен от комбинацията от сулфонилурея плюс метформин за намаляване на HbA1c. В крайния анализ на 5-тата година по време на лечение с рандомизирана двойна комбинирана терапия ($p < 0,0001$ за разлика в лечението) е наблюдавано коригирано средно намаляване спрямо изходното ниво на HbA1c с 0,14 % за пациенти на розиглитазон, прибавен към метформин в сравнение с повишаване с 0,17 % за пациенти, приемащи сулфонилурея, прибавена към метформин. Наблюдавано е коригирано средно намаляване на HbA1c с 0,24 %

при пациенти, приемащи розиглитазон, прибавен към сулфониурейя в сравнение с намаляване на HbA1c с 0,10 % при пациенти, приемащи метформин, прибавен към сулфониурейя ($p = 0,0083$ за разлика в лечението). При лечението, съдържащи розиглитазон, е имало значително повишаване на случаите на сърдечна недостатъчност (с фатален изход и без фатален изход) (HR 2,10; CI 1,35-3,27) и костни фрактури (Коефициент на риска 1,57; CI 1,26-1,97) в сравнение с активната контрола (вж. точки 4.4 и 4.8). Общо 564 пациенти са отпаднали от проследяването на сърдечно-съдовата система, което отговаря на 12,3 % от пациентите на розиглитазон и 13 % от контролните пациенти; това представлява 7,2 % от пациентогодините, загубени за проследяване на сърдечно-съдови събития и 2,0 % от пациентогодините, загубени за проследяване на смъртност по каквато и да е причина.

Метформин

Метформин 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.

Метформин може да оказва действието си чрез три механизма:

- намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- умерено повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното захващане на глюкозата и използването ѝ в мускулите
- забавяне резорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген, въздействайки на гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

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

По време на проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) е установена дългосрочна полза от интензивния контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализите на резултатите на пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешна самостоятелно прилагана диета, са показали:

- значително намаляване на абсолютния риск за всяко от усложненията, свързани с диабета, при групата на метформин (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 групите на монотерапия с инсулин (40,1 случая /1 000 пациент-години), $p=0,0034$
- значително намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабета смъртност: метформин 7,5 случая/1 000 пациент-години, само на диета 12,7 случая/1 000 пациент-години, $p=0,017$
- значително намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 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 намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 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 розиглитазон и метформин в таблетка AVANDAMET и тези, получени съответно от таблетки розиглитазон малеат и метформин хидрохлорид.

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

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

Розиглитазон

Резорбция

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

Приемането на розиглитазон 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 розиглитазон да бъде обвързано с храненето. Резорбцията на розиглитазон не се променя от увеличаване на стомашното рН.

Разпределение

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

Метаболизъм

Метаболизмът на розиглитазон е продължителен, като не се отделя непроменено изходно съединение. Основните пътища на метаболизъм са N-деметиране и хидроксилиране, последвано от конюгация със сулфат и глюкуронова киселина. Приносът на основния метаболит (парахидроксисулфат) за цялостната антихипергликемична активност на розиглитазон не е напълно изяснен при човека и не може да се изключи, че метаболитът може да 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 клинични изпитвания фаза III са били включени значителен брой пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

In vitro изпитвания показват, че розиглитазон 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 розиглитазон, съществува малка вероятност за значителни взаимодействия на метаболитна основа с лекарства, метаболизиращи от тези P450 ензими. *In vitro*, розиглитазон показва умерено инхибиране на CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) и слабо инхибиране на CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (вж. точка 4.5). *In vivo* изпитване за лекарствено взаимодействие с варфарин показва, че розиглитазон не взаимодейства със субстратите на CYP2C9 *in vivo*.

Елиминиране

Общият плазмен клирънс на розиглитазон е около 3 l/h и крайният елиминационен полуживот на розиглитазон е около 3 до 4 часа. Няма данни за неочаквано кумулиране на розиглитазон след дозиране веднъж или два пъти дневно. Основният път на екскреция е чрез урината, като две-трети от дозата се отделят по този начин, а отделеното количество чрез фецеса е около 25% от дозата. В урината и фецеса не се открива активно вещество в непроменен вид. Крайният елиминационен полуживот, определен чрез радиоактивност е около 130 часа, което показва много бавно елиминиране на метаболитите. Кумулиране на метаболитите в плазмата се очаква при многократно дозиране, особено на основния метаболит (парахидроксисулфат), за който се очаква 8 пъти по-голямо кумулиране.

Специални групи

Пол: При обобщен популационен фармакокинетичен анализ, не са отбелязани различия във фармакокинетиката на розиглитазон при мъже и жени.

Пациенти в напреднала възраст: При обобщен популационен фармакокинетичен анализ, не е наблюдавано значимо повлияване на фармакокинетиката на розиглитазон, обусловено от възрастта.

Деца и юноши: Популационен фармакокинетичен анализ, включващ 96 деца на възраст от 10 до 18 години с тегло от 35 до 178 kg предполага сходно средно съотношение CL/F при деца и възрастни. Индивидуалното съотношение CL/F в педиатричната популация е било в същия обхват както индивидуалните данни при възрастни. Съотношението CL/F изглежда не зависи от възрастта, но се увеличава с теглото в педиатричната популация.

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 индивиди. Наблюдаваната разлика в стойностите между отделните пациенти е голяма, със 7 кратна разлика в стойностите под кривата AUC за несвързаната фракция, между пациентите.

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

Метформин

Резорбция

След прием на перорална доза метформин t_{max} се достига за 2,5 часа. Абсолютната бионаличност след прием на таблетка метформин от 500 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60 %. След перорален прием нерезорбираното количество, което се открива във фецеса е 20-30%.

След перорален прием резорбцията на метформин е с насищане и е непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на резорбцията на метформин е нелинейна. При прием на обичайни дози метформин 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 проучвания максималните плазмени нива на метформин (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 метформин. 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 значение на това намаление не е изяснено.

Разпределение

Свързането с плазмените белтъци е незначително. Метформин се разпределя 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

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

Елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания с животни с комбинираните продукти в AVANDAMET. Посочените по-долу данни са от самостоятелни изпитвания с розиглитазон или метформин.

Розиглитазон

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

В проучвания за репродуктивна токсичност, прилагането на розиглитазон при плъхове през втората половина на бременността се свързва със смърт на плода и забавено развитие. В допълнение, розиглитазон подтиска синтеза на естрадиол и прогестерон в яйчниците, и понижава плазмените нива на тези хормони, което води до ефекти върху еструса, менструалния цикъл и фертилитета (вж. точка 4.4).

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

Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват 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

Ядро на таблетката:

Натриев нишестен гликолат

Хипромелоза (E464)

Микрокристална целулоза (E460)

Лактоза монохидрат

Повидон (E1201)

Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Непрозрачни блистери (PVC/PVdC/алуминий). Опаковки от 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) и 180 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/007-009

EU/1/03/258/013

EU/1/03/258/017

EU/1/03/258/021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 2003

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 4 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4 mg розиглитазон (*rosiglitazone*) (под формата на розиглитазон малеат) и 1 000 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (отговарящи на 780 mg метформин свободна основа)

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа лактоза (приблизително 23 mg)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розови филмирани таблетки, маркирани с “gsk” от едната страна и с “4/1000” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AVANDAMET е показан за лечение на пациенти със захарен диабет тип 2, особено такива с наднормено тегло:

- при които не е възможно да се постигне достатъчен гликемичен контрол при самостоятелен перорален прием на максималната поносима доза метформин.
- като тройна перорална терапия в комбинация със сулфанилурейни продукти при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол въпреки приложената двойна перорална терапия с прием на максималната поносима доза метформин и сулфанилурейен продукт (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

За различните режими на дозиране AVANDAMET е наличен в съответни концентрации.

Обикновено началната дневна доза AVANDAMET е 4 mg розиглитазон плюс 2 000 mg метформин хидрохлорид.

Ако е необходим по-добър гликемичен контрол, дозата на розиглитазон може да бъде увеличена до 8 mg дневно след 8 седмици. Максималната препоръчвана дневна доза AVANDAMET е 8 mg розиглитазон плюс 2 000 mg метформин хидрохлорид.

Общата дневна доза AVANDAMET трябва да бъде прилагана разделена на две дози.

Титриране на дозата розиглитазон (добавен към оптималната доза метформин) може да се предприеме преди пациентът да премине на лечение с AVANDAMET.

Когато е клинично оправдано, може да се предприеме директна промяна от монотерапия с метформин към AVANDAMET.

Приемът на AVANDAMET по време на или непосредствено след хранене може да намали симптомите от страна на гастро-интестиналната система, свързани с метформин.

Тройна перорална терапия (розиглитазон, метформин и сулфанилуреен продукт) (вж. точка 4.4)

- Пациенти, приемащи метформин и сулфанилуреен продукт: когато е подходящо може да се започне лечение с AVANDAMET в дозировка 4 mg дневно розиглитазон с метформин в доза, заместваща приеманата до момента. Увеличаване на дозата розиглитазон на 8 mg дневно трябва да се предприеме внимателно, след подходяща клинична оценка, за да се определи рискът за пациента от развитие на нежелани реакции, свързани със задържане на течности (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Пациенти на тройна перорална терапия: когато е подходящо AVANDAMET може да замести приеманите до момента дози розиглитазон и метформин.

Когато е подходящо AVANDAMET може да бъде използван, за да замести едновременното лечение с розиглитазон и метформин 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, тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, а при пациентите в напреднала възраст бъбречната функция обикновено е намалена (вж. точки 4.3 и 4.4).

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 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на AVANDAMET при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност поради липса на данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група (вж. точки 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

AVANDAMET е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към розиглитазон, метформин хидрохлорид или някое от помощните вещества
- сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (New York Heart Association (NYHA) стадии I до IV)
- остър коронарен синдром (нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента) (вж. точка 4.4)
- 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 (вж. точка 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 ml/min (вж. точка 4.4)
- остри състояния, при които е възможна промяна на бъбречната функция като:
 - дехидратация
 - тежка инфекция
 - шок
 - вътресъдово прилагане на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4)

- кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, което може да се наблюдава в резултат на натрупване на метформин. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, приемащи метформин, 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 ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Лабораторните находки с диагностично значение са намаляване на рН на кръвта, плазмени лактатни нива над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. При подозрение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да бъде прекратено и пациентът да бъде хоспитализиран незабавно (вж. точка 4.9).

Бъбречна функция

Тъй като метформин 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 антихипертолично или диуретично лечение, или при започване на терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност

Тиазолидиндионите могат да причинят задръжане на течности, което може да изостри или замъгли признаци или симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. Розиглитазон може да доведе до доза-зависимо задръжане на течности. Индивидуално трябва да бъде преценявана възможността задръжането на течности да е допринесло за покачване на теглото, тъй като много рядко е съобщавано за бързо и прекомерно покачване на теглото като признак на задръжане на течности. Всички пациенти, особено тези, лекувани едновременно с инсулин, но също и със сулфанилуреинни продукти, тези с риск от сърдечна недостатъчност и тези с намален сърдечен резерв, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на нежелани реакции, свързани със задръжане на течности, включително покачване на теглото и сърдечна недостатъчност. Лечението с AVANDAMET трябва да бъде прекратено, ако се наблюдава влошаване на състоянието на сърдечната дейност.

Приложението на AVANDAMET в комбинация със сулфанилуреинен продукт или инсулин може да бъде свързано с повишени рискове от задръжане на течност и сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8). Решението за започване на лечение с AVANDAMET в комбинация със сулфанилуреинен продукт трябва да включва обмисляне на алтернативни терапии. Препоръчва се засилено наблюдение на пациентите ако AVANDAMET се използва в комбинация, особено с инсулин, но също и със сулфанилуреинен продукт.

Сърдечна недостатъчност също е съобщавана по-често при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност; оток и сърдечна недостатъчност също са съобщавани по-често при пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Необходимо е повишено внимание при пациенти над 75 години поради ограничения опит при тази група. Тъй като всички нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти, инсулин и

розиглитазон се свързват със задържане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от оток.

Комбинация с инсулин

При клинични изпитвания е наблюдавана по-голяма честота на случаите на сърдечна недостатъчност при прилагането на розиглитазон в комбинация с инсулин. Тъй като и инсулин, и розиглитазон са свързани със задържане на течности, едновременното им прилагане може да повиши риска от оток и исхемична болест на сърцето. Инсулин трябва да се добави към установена терапия с розиглитазон само в извънредни случаи и под внимателно наблюдение.

Миокардна исхемия

Ретроспективен анализ на данните от 42 сборни краткосрочни клинични изпитвания показва, че лечението с розиглитазон може да е свързано с повишен риск от миокардни исхемични събития. Обаче като цяло наличните данни за риска от сърдечна исхемия са неокончателни (вж. точка 4.8). Има ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с исхемична болест на сърцето и/или периферна артериална болест. По тази причина, като предпазна мярка при тези пациенти, не се препоръчва прилагането на розиглитазон, особено при такива със симптоми на миокардна исхемия.

Остър коронарен синдром (ACS)

Пациенти с остър коронарен синдром не са проучвани в контролирани клинични изпитвания с розиглитазон. Не трябва да се започва лечение с розиглитазон при пациенти с остро коронарно събитие и то трябва да се прекъсне по време на острата фаза, поради възможно развитие на сърдечна недостатъчност при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Проследяване на чернодробната функция

В пост-регистрационния период има редки съобщения за хепатоцелуларна дисфункция (вж. точка 4.8). Опитът от приложение на розиглитазон при пациенти със завишени стойности на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната 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 нива над нормалните граници на чернодробните ензими ($ALT > 2,5$ пъти над горната 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, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат повторно изследвани, възможно най-бързо. Ако ALT нивата останат повишени до >3 пъти над горната граница на нормалните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако при някои от пациентите се наблюдават симптоми, предполагащи нарушение на чернодробните функции, които могат да включват необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия и/или потъмняване на урината, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени. Решението за продължаване на лечението на пациента с AVANDAMET трябва да се основава на клинична преценка до получаване на лабораторните резултати. При наличие на жълтеница, лечението с лекарството трябва да бъде прекратено.

Нарушения на очите

Пост-маркетингови съобщения на възобновяване или влошаване на диабетен макуларен оток с намалена зрителна активност са докладвани при лечение с тиазолидиндиони, включително розиглитазон. Много от тези пациенти съобщават за съпътстващ периферен оток. Не е изяснено дали има или няма пряка връзка между розиглитазон и макуларен оток, но лекарите трябва да бъдат внимателни за възможността от макуларен оток ако пациентите съобщават смущения в зрителната активност и трябва да се обмисли подходяща офталмологична консултация.

Повишаване на теллото

В клинични проучвания с розиглитазон е наблюдавано доза-свързано повишаване на теллото, което е било по-голямо при прилагане в комбинация с инсулин. Следователно, теллото трябва

да бъде внимателно проследявано, тъй като покачването може да се дължи на задържане на течности, което може да бъде свързано със сърдечна недостатъчност.

Анемия

Лечението с розиглитазон 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 AVANDAMET.

Хипогликемия

Пациентите, приемащи AVANDAMET в комбинация със сулфанилуреен продукт или инсулин, могат да бъдат изложени на риск от дозосвързана хипогликемия. Може да е необходимо засилено наблюдение на пациента и намаляване на дозата на съпътстващия продукт.

Оперативни интервенции

Тъй като AVANDAMET съдържа метформин хидрохлорид, лечението трябва да се прекъсне 48 часа преди планова операция с обща анестезия и не трябва да 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, поради активното вещество метформин, лечението с AVANDAMET трябва да се прекрати преди или по време на тестове, като приемът 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 тя е нормална (вж. точка 4.5).

Нарушения на костите

Дългосрочни изпитвания показват повишена честота на фрактури на костите при пациенти, и по-специално при пациенти от женски пол, приемащи розиглитазон (вж. точка 4.8). По-голямата част от фрактурите са били на горните крайници и дисталната част на долните крайници. При жени тази повишена честота е наблюдавана след първата година от лечението и е персистирала по време на дългосрочно лечение. Рискът от фрактура трябва да се има предвид при наблюдението на пациентите, особено пациентите от женски пол, лекувани с розиглитазон.

Други предпазни мерки

По време на клинични проучвания, розиглитазон е приеман от жени в пременопауза. Макар че в предклинични проучвания е наблюдаван хормонален дисбаланс (вж. точка 5.3), не са установени значителни нежелани ефекти, свързани с менструални 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 (вж. точка 4.6).

Трябва да се внимава при едновременно прилагане на AVANDAMET със CYP2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин), поради влияние върху фармакокинетиката на розиглитазон (вж. точка 4.5). Освен това AVANDAMET трябва да се използва с внимание при едновременно приложение с катийонни лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. циметидин), поради влияние върху фармакокинетиката на метформин (вж. точка 4.5). Нивото на кръвната захар трябва да се проследява внимателно. Трябва да се обмисли адаптиране 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 наднормено тегло 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия на AVANDAMET, но едновременната употреба на активните 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 активните вещества (розиглитазон и метформин) 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 активните вещества на AVANDAMET - метформин (вж. точка 4.4). Необходимо е да се избягва приемът на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Катийонните лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция (напр. циметидин), могат да взаимодействат с метформин, конкурирайки се за общи ренални тубулни транспортни системи. Проучване, проведено със седем здрави доброволци, е показало, че циметидин, предписан в доза 400 mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция на метформин (AUC) до 50% и C_{max} до 81%. Затова, когато едновременно се предписват катийонни лекарствени продукти, които се елиминират чрез ренална тубулна секреция, трябва да се обмисли строго проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промяна в лечението на диабета (вж. точка 4.4).

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

Едновременното прилагане на розиглитазон с гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8) води до двойно увеличаване на плазмените концентрации на розиглитазон. Тъй като има вероятност за увеличаване риска от свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, може да е необходимо намаляване на препоръчаната доза розиглитазон. Трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

Едновременното прилагане на розиглитазон с рифампицин (индуктор на CYP2C8) води до намаляване на плазмените концентрации на розиглитазон с 66%. Не може да се изключи, че други индуктори (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат също да окажат влияние върху експозицията на розиглитазон. Може да е необходимо повишаване на дозата на розиглитазон. Трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

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

Едновременното прилагане на розиглитазон с пероралните антихипергликемични лекарства глибенкламид и акарбоза не води до клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с дигоксин, субстрата на CYP2C9 - варфарин, субстратите на CYP3A4 - нифедипин, етинилестрадиол или норетиндрон след едновременно прилагане с розиглитазон.

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, която да предизвика натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Приемът на метформин 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 имат съществена хипергликемичната активност. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и е необходимо да се правят по-чести кръвни тестове за проследяване нивото на глюкозата в кръвта, особено при започване на лечението. При необходимост, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва 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 антихипергликемичния 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.

Докладвано е, че розиглитазон преминава през човешката плацента и се открива в тъканите на фетуса. Няма достатъчно данни за употребата на розиглитазон при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

Както розиглитазон, така и метформин 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 се приема от жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

AVANDAMET не повлиява, или повлиява пренебрежимо слабо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу за всяко от активните вещества, съдържащи се в AVANDAMET. Ако дадена нежелана лекарствена реакция не е наблюдавана при едно от активните вещества на AVANDAMET или ако се наблюдава при по-голяма честота от тази при отделните компоненти, тя е представена за фиксираната дозова комбинация.

Нежеланите реакции за всеки режим на лечение са представени по-долу в зависимост от системно - органна класификация и абсолютна честота. За доза-зависимите нежелани реакции честотата отразява най-високата доза на розиглитазон. Категорията по честота не отразява други фактори, включващи променлива продължителност на проучването, вече съществуващи състояния и изходни характеристики на пациентите. Възможно е определените категории по честота на нежеланите реакции на основата на опит от клинични проучвания да не отразяват честотата на нежеланите събития, настъпващи в нормалната клинична практика. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$ включително изолирани случаи).

AVANDAMET

Данните от двойно слепи проучвания потвърждават, че профилът на безопасност при едновременно приложение на розиглитазон и метформин е подобен на комбинирания профил

на нежеланите лекарствени реакции на двата лекарствени продукта. Данните с AVANDAMET са също в съгласие с този комбиниран профил на нежеланите лекарствени реакции.

Данни от клинични проучвания (добавяне на инсулин към установена с AVANDAMET терапия)

В едно проучване (n=322), в което към терапията с AVANDAMET на пациенти е добавен инсулин, не са наблюдавани повече нови нежелани събития от вече установените за AVANDAMET или комбинирани терапии с розиглитазон.

Все пак рискът от свързани с течност нежелани събития и хипогликемия е повишен когато AVANDAMET се използва в комбинация с инсулин.

Розиглитазон

Данни от клинични проучвания

Нежеланите реакции за всеки режим на лечение са представени по-долу в зависимост от системата орган клас и абсолютна честота. За доза-зависимите нежелани реакции честотата отразява най-високата доза на розиглитазон. Категорията по честота не отразява други фактори, включващи променлива продължителност на проучването, вече съществуващи състояния и основни характеристики на пациентите.

В Таблица 1 са изброени установените нежелани реакции при преглед на клинични изпитвания, включващи над 5 000 лекувани с розиглитазон пациенти. В таблицата нежеланите реакции във всяка група система, орган клас са представени с намаляваща честота за монотерапията с розиглитазон. 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 с розиглитазон

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции според режима на лечение		
	Монотерапия с розиглитазон	Розиглитазон с метформин	Розиглитазон с метформин и сулфанилуреен продукт
Нарушения на кръвта и лимфната система			
анемия	Чести	Чести	Чести
гранулоцитопения			Чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
хиперхолестеролемия ¹	Чести	Чести	Чести
хипертриглицеридемия	Чести		
хиперлипемия	Чести	Чести	Чести
покачване на теглото	Чести	Чести	Чести
повишаване на апетита	Чести		
хипогликемия		Чести	Много чести
Нарушения на нервната система			
световъртеж*		Чести	
главоболие*			Чести
Сърдечни нарушения			
сърдечна недостатъчност ²		Чести	Чести
сърдечна исхемия ^{3*}	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения			
запек	Чести	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
фрактури на костите ⁴	Чести	Чести	
миалгия*			Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
оток	Чести	Чести	Много чести

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

¹ Хиперхолестеролемия е докладвана в до 5,3% от пациентите, лекувани с розиглитазон (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 умерено тежки и обикновено не са изисквали прекъсване на лечението.

² Повишени случаи на сърдечна недостатъчност са наблюдавани когато розиглитазон е добавян към режими на лечение със сулфанилуреини продукти (или като двойна, или като тройна терапия), като честотата им е била по-толяма при 8 mg розиглитазон в сравнение с 4 mg розиглитазон (обща дневна доза). Честотата на сърдечната недостатъчност при тройна перорална терапия е била 1,4% в основното двойно сляпо изпитване в сравнение с 0,4% при двойна терапия с метформин и сулфанилуреен продукт. Случаите на сърдечна недостатъчност

при комбинация с инсулин (розиглитазон, добавен към установената инсулинова терапия) са били 2,4% в сравнение с инсулин самостоятелно, 1,1%.

В едногодишно плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас I-II по NYHA е настъпило влошаване или възможно влошаване на сърдечната недостатъчност при 6,4% от пациентите, лекувани с розиглитазон в сравнение с 3,5% при плацебо.

³ В ретроспективен анализ на данни от 42 сборни краткосрочни клинични проучвания, общата честота на събитията, типично свързани със сърдечна исхемия, е по-голяма за схеми, включващи розиглитазон, 2,00% спрямо комбинацията от сравнителни активни вещества и плацебо, 1,53% [коэффициент на риск (HR) 1,30 (95% доверителен интервал (CI) 1,004 - 1,69)]. Този риск се е увеличавал когато розиглитазон е добавен към установена инсулинова терапия и при пациенти, приемащи нитрати при диагностицирана исхемична болест на сърцето. При актуализация на този ретроспективен анализ, включваща 10 допълнителни изпитвания, които отговарят на критериите за включване, но не са били налични в момента на първоначалния анализ, общата честота на събитията, нормално свързани със сърдечна исхемия, не е била статистически различна за схемите на лечение, съдържащи розиглитазон, 2,21 % спрямо комбинация от активни и плацебо стандарти, 2,08 % [HR 1,098 (95 % CI 0,809 – 1,354)]. В проспективно изпитване за сърдечносъдови събития с краен резултат (средно проследяване 5,5 години) събитията, свързани с първичната крайна точка, изразяващи се като сърдечносъдова смърт или хоспитализация, са били подобни между розиглитазон и активните стандарти [HR 0,99 (95 % CI 0,85 – 1,16)]. Две други дългосрочни проспективни рандомизирани контролирани проучвания (9 620 пациенти, продължителност на изпитването >3 години за всяко изпитване), сравняващи розиглитазон с някои други разрешени за употреба перорални антидиабетни средства или плацебо не са потвърдили или изключили потенциалния риск от сърдечна исхемия. Като цяло, наличните данни за риска от сърдечна исхемия са неубедителни.

⁴ Дългосрочни изпитвания показват повишена честота на фрактури на костите при пациенти, и по-специално при пациенти от женски пол, приемащи розиглитазон. В едно изпитване на монотерапия, честотата при жени за розиглитазон е била 9,3% (2,7 пациенти на 100 пациенто-години) спрямо 5,1% (1,5 пациенти на 100 пациенто-години) за метформин или 3,5% (1,3 пациенти на 100 пациенто-години) за глибенкламид. В друго дългосрочно изпитване е наблюдавана повишена честота на фрактури на костите при лицата в групата на комбиниран розиглитазон в сравнение с активната контрола [8,3 % спрямо 5,3 %, Коэффициент на риска 1,57 (95 % CI 1,26 – 1,97)]. Показано е, че рискът от фрактура при жени спрямо контролата е по-висок [11,5 % спрямо 6,3 %, Коэффициент на риска 1,82 (95 % CI 1,37 – 2,41)] от този при мъже спрямо контролата [5,3 % спрямо 4,3 %, Коэффициент на риска 1,23 (95 % CI 0,85 – 1,77)]. Необходими са допълнителни данни, за да се определи дали има повишен риск от фрактури при мъже след по-дълъг период на проследяване. Повечето от фрактурите са докладвани за горните крайници и дисталната част на долните крайници (вж. точка 4.4).

При двойно слепи клинични проучвания с розиглитазон, честотата на повишаване на ALT (аланинаминотрансфераза) повече от три пъти над горната граница на нормалните стойности е еднаква с тази при плацебо (0,2 %) и по-малка от тази на активните стандарти (0,5% метформин/сулфанилуреен продукт). 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.

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.

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

Нежелана реакция	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
бързо и прекомерно покачване на теглото	Много редки
Нарушения на имунната система (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан)	
анафилактична реакция	Много редки
Нарушения на очите	
макуларен оток	Редки
Сърдечни нарушения	
застойна сърдечна недостатъчност/белодробен оток	Редки
Хепато-билиарни нарушения	
чернодробна дисфункция, първоначално доказваща се с повишено ниво на чернодробните ензими ⁵	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан (вж. Нарушения на имунната система)	
ангиоедем	Много редки
кожна реакция (напр. уртикария, сърбеж, обрив)	Много редки

⁵ Съобщавани са редки случаи на повишени нива на чернодробните ензими и хепатоцелуларна дисфункция. В много редки случаи е съобщаван фатален изход.

Метформин

Данни от клинични проучвания и постмаркетингови данни

В Таблица 3 са представени нежеланите лекарствени реакции в зависимост от системата орган клас и абсолютната честота. Категориите по честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта на метформин в Европейския съюз.

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции на метформин, установени от клинични проучвания и от постмаркетингови данни

Нежелана реакция	Честота
Стомашно-чревни нарушения	
гастро-интестинални симптоми ⁶	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
лактатна ацидоза	Много редки
недостиг на витамин В12 ⁷	Много редки
Нарушения на нервната система	
метален вкус	Чести
Хепато-билиарни нарушения	
нарушения в чернодробната функция	Много редки
хепатит	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
уртикария	Много редки
еритем	Много редки
пруритус	Много редки

⁶ Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат по-често по време на инициирането на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

⁷ Дългосрочно лечение с метформин е свързано с понижаване на резорбцията на витамин В12, което може много рядко да доведе до клинично значим дефицит на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с AVANDAMET.

Има ограничени данни за предозиране с розиглитазон при хора. В клинични проучвания с доброволци, розиглитазон е приеман като единична перорална доза до 20 mg и се понася добре.

Значително предозиране на метформин (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 метформин е хемодиализата. Розиглитазон, обаче се свързва във висока степен с белтъците и не може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация от перорални лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар, АТС код: А10BD03

AVANDAMET комбинира две антихипергликемични активни вещества с допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: розиглитазон малеат, който принадлежи към групата на тиазолидиндионите и метформин хидрохлорид, принадлежащ към групата на бигванидите. Тиазолидиндионите действат основно чрез намаляване на инсулиновата резистентност, а бигванидите основно чрез намаляване продукцията на ендогенна глюкоза в черния дроб.

Розиглитазон

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

Антихипергликемичната активност на розиглитазон е установена при редица животински модели с диабет тип 2. В допълнение, розиглитазон съхранява функцията на β -клетките, което проличава от увеличената островна маса и съдържанието на инсулин, и предотвратява развитието на ясно изразена хипергликемия при животински модели с диабет тип 2. Розиглитазон не стимулира секрецията на инсулин от панкреаса и не предизвиква хипогликемия при плъхове и мишки. Основният метаболит (парахидроксисулфат) е с голям афинитет към разтворимия човешки PPAR γ и показва относително висок потенциал при изследване на глюкозния толеранс при мишки с наднормено тегло. Клиничното значение на това наблюдение не е напълно изяснено.

В клинични проучвания е установено, че ефектът на намаляване на нивото на глюкозата с розиглитазон 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 на гладно и след хранене.

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

В съответствие с механизма на действие, розиглитазон в комбинация с метформин 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 розиглитазон и метформин води до адитивни ефекти върху гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2.

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

Активно контролирано клинично проучване (розиглитазон до 8 mg дневно или метформин до 2 000 mg дневно) с продължителност 24 седмици е проведено при 197 деца (на възраст 10-17 години) с тип 2 диабет. Подобрене в HbA1c от основното състояние е достигнало статистическа значимост само в групата с метформин. Розиглитазон не е показал по-ниска ефикасност от метформин. След лечение с розиглитазон не са били установени нови данни, отнасящи се до безопасността при деца в сравнение с възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Не са налични дългосрочни данни за ефикасност и безопасност при деца.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial – Изпитване за проследяване на прогресията на клиничния изход при диабет) е многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано изпитване с

продължителност на лечението 4-6 години (медиана на продължителността 4 години), в което розиглитазон в дози от 4 до 8 mg дневно, се сравнява с метформин (500 mg до 2 000 mg дневно) и глибенкламид (2,5 до 15 mg дневно) при 4 351 нелекувани, скоро диагностицирани (≤ 3 години) пациенти с диабет тип 2. Лечението с розиглитазон значимо намалява риска от неуспех на монотерапията (FPG $>10,0$ mmol/L) с 63% в сравнение с глибенкламид (коефициент на риск 0,37, CI 0,30-0,45) и с 32% в сравнение с метформин (коефициент на риск 0,68, CI 0,55-0,85) в хода на проучването (до 72 месеца от лечението). Това означава, че кумулативната честота на неуспеха на монотерапията е 10,3% при пациентите, лекувани с розиглитазон, 14,8% при пациентите, лекувани с метформин и 23,3% при пациентите, лекувани с глибенкламид. Общо 43%, 47% и 42% от пациентите в групите, лекувани съответно с розиглитазон, глибенкламид и метформин, са се отказали поради причини, различни от неуспеха на монотерапията. Влиянието на тези находки върху прогресията на болестта и върху случаите на микроваскуларна и макроваскуларна болест не е установено (вж. точка 4.8). Наблюдаваните в това проучване нежелани събития съответстват на установения профил на нежелани събития за всяко от лечението, включително продължително покачване на теглото при розиглитазон. Допълнително е наблюдавана повишена честота на костни фрактури при жени, лекувани с розиглитазон (вж. точки 4.4 и 4.8).

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes – Оценка на розиглитазон за сърдечни събития и регулация на гликемия при диабет) е голямо (4 447 участници), открито, проспективно, контролирано изпитване (средно проследяване 5,5 години), в което пациенти с диабет тип 2, недобре контролирани с метформин или сулфониурея, са били рандомизирани да приемат допълнително розиглитазон или метформин, или сулфониуреи. Средната продължителност на диабета при тези пациенти е била приблизително 7 години. Приетата първична крайна точка е била хоспитализация вследствие на сърдечносъдово събитие (което включва хоспитализации за сърдечна недостатъчност) или сърдечносъдова смърт. Средните дози в края на рандомизираното лечение са показани в следната таблица:

Рандомизирано лечение [†]	Средна (SD) доза в края на рандомизираното лечение
Розиглитазон (или SU, или метформин)	6,7 (1,9) mg
Сулфониуреи (основно лечение с метформин)	
Глимепирид*	3,6 (1,8) mg
Метформин (основно лечение със сулфониуреи)	1995,5 (682,6) mg

*Подобни относителни ефективни дози (т.е. приблизително половин максимална доза) за други производни на сулфониурея (глибенкламид и гликазид).

[†]Пациенти, които са приели назначеното лечение като рандомизирано в комбинация с правилното основно лечение и с данни, които е можело да бъдат оценени.

Не е наблюдавана разлика в броя на събитията с приета първична крайна цел за розиглитазон (321/2 220) спрямо активната контрола (323/2 227) (HR 0,99; CI 0,85-1,16), което отговаря на предварително определения критерий за не по-малка ефективност от 1,20 ($p = 0,02$). HR и CI за основни вторични крайни цели са били смъртен случай по каквато и да е причина (HR 0,86; CI 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – сърдечносъдова смърт, остър миокарден инфаркт, инсулт) (HR 0,93; CI 0,74-1,15), сърдечносъдова смърт (HR 0,84; CI 0,59-1,18), остър миокарден инфаркт (HR 1,14; CI 0,80-1,63) и инсулт (HR 0,72; CI 0,49-1,06). При едно подизпитване на 18-тия месец, розиглитазон като част от двойна терапия е бил не по-малко ефективен от комбинацията от сулфониурея плюс метформин за намаляване на HbA1c. В крайния анализ на 5-тата година по време на лечение с рандомизирана двойна комбинирана терапия ($p < 0,0001$ за разлика в лечението) е наблюдавано коригирано средно намаляване спрямо изходното ниво на HbA1c с 0,14 % за пациенти на розиглитазон, прибавен към метформин в сравнение с повишаване с 0,17 % за пациенти, приемащи сулфониурея, прибавена към метформин. Наблюдавано е коригирано средно намаляване на HbA1c с 0,24 %

при пациенти, приемащи розиглитазон, прибавен към сулфониурейя в сравнение с намаляване на HbA1c с 0,10 % при пациенти, приемащи метформин, прибавен към сулфониурейя ($p = 0,0083$ за разлика в лечението). При лечението, съдържащи розиглитазон, е имало значително повишаване на случаите на сърдечна недостатъчност (с фатален изход и без фатален изход) (HR 2,10; CI 1,35-3,27) и костни фрактури (Коефициент на риска 1,57; CI 1,26-1,97) в сравнение с активната контрола (вж. точки 4.4 и 4.8). Общо 564 пациенти са отпаднали от проследяването на сърдечно-съдовата система, което отговаря на 12,3 % от пациентите на розиглитазон и 13 % от контролните пациенти; това представлява 7,2 % от пациентогодините, загубени за проследяване на сърдечно-съдови събития и 2,0 % от пациентогодините, загубени за проследяване на смъртност по каквато и да е причина.

Метформин

Метформин 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.

Метформин може да оказва действието си чрез три механизма:

- намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- умерено повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното захващане на глюкозата и използването ѝ в мускулите
- забавяне резорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген, въздействайки на гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

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

По време на проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) е установена дългосрочна полза от интензивния контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализите на резултатите на пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешна самостоятелно прилагана диета, са показали:

- значително намаляване на абсолютния риск за всяко от усложненията, свързани с диабета, при групата на метформин (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 групите на монотерапия с инсулин (40,1 случая /1 000 пациент-години), $p=0,0034$
- значително намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабета смъртност: метформин 7,5 случая/1 000 пациент-години, само на диета 12,7 случая/1 000 пациент-години, $p=0,017$
- значително намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 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 намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 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 розиглитазон и метформин в таблетка AVANDAMET и тези, получени съответно от таблетки розиглитазон малеат и метформин хидрохлорид.

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

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

Розиглитазон

Резорбция

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

Приемането на розиглитазон 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 розиглитазон да бъде обвързано с храненето. Резорбцията на розиглитазон не се променя от увеличаване на стомашното рН.

Разпределение

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

Метаболизъм

Метаболизмът на розиглитазон е продължителен, като не се отделя непроменено изходно съединение. Основните пътища на метаболизъм са N-деметиране и хидроксилиране, последвано от конюгация със сулфат и глюкуронова киселина. Приносът на основния метаболит (парахидроксисулфат) за цялостната антихипергликемична активност на розиглитазон не е напълно изяснен при човека и не може да се изключи, че метаболитът може да 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 клинични изпитвания фаза III са били включени значителен брой пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

In vitro изпитвания показват, че розиглитазон 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 розиглитазон, съществува малка вероятност за значителни взаимодействия на метаболитна основа с лекарства, метаболизиращи от тези P450 ензими. *In vitro*, розиглитазон показва умерено инхибиране на CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) и слабо инхибиране на CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (вж. точка 4.5). *In vivo* изпитване за лекарствено взаимодействие с варфарин показва, че розиглитазон не взаимодейства със субстратите на CYP2C9 *in vivo*.

Елиминиране

Общият плазмен клирънс на розиглитазон е около 3 l/h и крайният елиминационен полуживот на розиглитазон е около 3 до 4 часа. Няма данни за неочаквано кумулиране на розиглитазон след дозиране веднъж или два пъти дневно. Основният път на екскреция е чрез урината, като две-трети от дозата се отделят по този начин, а отделеното количество чрез фецеса е около 25% от дозата. В урината и фецеса не се открива активно вещество в непроменен вид. Крайният елиминационен полуживот, определен чрез радиоактивност е около 130 часа, което показва много бавно елиминиране на метаболитите. Кумулиране на метаболитите в плазмата се очаква при многократно дозиране, особено на основния метаболит (парахидроксисулфат), за който се очаква 8 пъти по-голямо кумулиране.

Специални групи

Пол: При обобщен популяционен фармакокинетичен анализ, не са отбелязани различия във фармакокинетиката на розиглитазон при мъже и жени.

Пациенти в напреднала възраст: При обобщен популяционен фармакокинетичен анализ, не е наблюдавано значимо повлияване на фармакокинетиката на розиглитазон, обусловено от възрастта.

Деца и юноши: Популяционен фармакокинетичен анализ, включващ 96 деца на възраст от 10 до 18 години с тегло от 35 до 178 kg предполага сходно средно съотношение CL/F при деца и възрастни. Индивидуалното съотношение CL/F в педиатричната популяция е било в същия обхват както индивидуалните данни при възрастни. Съотношението CL/F изглежда не зависи от възрастта, но се увеличава с теглото в педиатричната популяция.

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 индивиди. Наблюдаваната разлика в стойностите между отделните пациенти е голяма, със 7 кратна разлика в стойностите под кривата AUC за несвързаната фракция, между пациентите.

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

Метформин

Резорбция

След прием на перорална доза метформин t_{max} се достига за 2,5 часа. Абсолютната бионаличност след прием на таблетка метформин от 500 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60 %. След перорален прием нерезорбираното количество, което се открива във фецеса е 20-30%.

След перорален прием резорбцията на метформин е с насищане и е непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на резорбцията на метформин е нелинейна. При прием на обичайни дози метформин 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 проучвания максималните плазмени нива на метформин (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 метформин. 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 значение на това намаление не е изяснено.

Разпределение

Свързането с плазмените белтъци е незначително. Метформин се разпределя 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

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

Елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания с животни с комбинираните продукти в AVANDAMET. Посочените по-долу данни са от самостоятелни изпитвания с розиглитазон или метформин.

Розиглитазон

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

В проучвания за репродуктивна токсичност, прилагането на розиглитазон при плъхове през втората половина на бременността се свързва със смърт на плода и забавено развитие. В допълнение, розиглитазон подтиска синтеза на естрадиол и прогестерон в яйчниците, и понижава плазмените нива на тези хормони, което води до ефекти върху еструса, менструалния цикъл и фертилитета (вж. точка 4.4).

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

Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват 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

Ядро на таблетката:

Натриев нишестен гликолат

Хипромелоза (E464)

Микрокристална целулоза (E460)

Лактоза монохидрат

Повидон (E1201)

Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Червен железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Непрозрачни блистери (PVC/PVdC/алуминий). Опаковки от 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 (3x56) и 180 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex

TW8 9GS

Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/010-012

EU/1/03/258/014

EU/1/03/258/018

EU/1/03/258/022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 2003

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Glaxo Wellcome, S.A.
Avenida de Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Испания

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, описана във версия 7.2, представена в Модул 1.8.1. на Разрешението за употреба, която да функционира преди и през цялото време, за което продуктът е на пазара.

План за управление на риска

Притежателят на разрешението за употреба се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, подробно описани в Плана за лекарствена безопасност, съгласно версия 4 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба, както и във всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Актуализираният ПУР трябва да се подаде едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ), съгласно Указание на СНМР за Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба.

Освен това, актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- Когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска.
- В рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (свързано с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- При поискване от ЕМЕА.

Периодични доклади за безопасност

След подновяването на Разрешението за употреба, Притежателят на разрешението за употреба ще подава годишни ПДБ, докато не се вземе друго решение от СНМР.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (С "BLUE BOX")
(С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 1 mg/500 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 1 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 500 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки
56 таблетки
112 таблетки
360 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/001 28 таблетки
EU/1/03/258/002 56 таблетки
EU/1/03/258/003 112 таблетки
EU/1/03/258/019 360 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 1 mg/500 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШЕН ЕТИКЕТ (С “BLUE BOX”)
САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (3x112 ТАБЛЕТКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 1 mg/500 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 1 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 500 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съставна опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 112 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 1 mg/500 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ "BLUE BOX")
САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (112 ТАБЛЕТКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 1 mg/500 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 1 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 500 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 таблетки.
Част от съставна опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 112 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 1 mg/500 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 1 mg/500 mg таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (С "BLUE BOX")
(С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/500 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 2 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 500 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки
56 таблетки
112 таблетки
360 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/004 28 таблетки
EU/1/03/258/005 56 таблетки
EU/1/03/258/006 112 таблетки
EU/1/03/258/020 360 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 2 mg/500 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШЕН ЕТИКЕТ (С "BLUE BOX")
САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (3x112 ТАБЛЕТКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/500 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 2 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 500 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съставна опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 112 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 2 mg/500 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ "BLUE BOX")
САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ – (3x112 ТАБЛЕТКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/500 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 2 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 500 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 таблетки
Част от съставна опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 112 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 2 mg/500 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/500 mg таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (С "BLUE BOX")
(С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА СЪСТАВНИТЕ ОПАКОВКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/1 000 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 2 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
180 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/007 14 таблетки
EU/1/03/258/008 28 таблетки
EU/1/03/258/009 56 таблетки
EU/1/03/258/021 180 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 2 mg/1000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШЕН ЕТИКЕТ (С "BLUE BOX")

САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (2x56 ТАБЛЕТКИ, ОБВИТИ С ПРОЗРАЧНО ПЛАСТМАСОВО ФОЛИО)

САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (3x56 ТАБЛЕТКИ, ОПАКОВАНИ В КУТИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/1 000 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 2 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съставна опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 56 филмирани таблетки.
Съставна опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 56 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/013, 56 таблетки, част от съставна опаковка от 112 таблетки.
EU/1/03/258/017, 56 таблетки, част от съставна опаковка от 168 таблетки.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 2 mg/1000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ "BLUE BOX")
САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (56 ТАБЛЕТКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/1 000 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 2 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 таблетки.

Част от съставна опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 56 филмирани таблетки.

56 таблетки

Част от съставна опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 56 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/013, 56 таблетки, част от съставна опаковка от 112 таблетки.
EU/1/03/258/017, 56 таблетки, част от съставна опаковка от 168 таблетки.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 2 mg/1000 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 2 mg/1 000 mg таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (С "BLUE BOX")
(С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 4 mg/1 000 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 4 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 1 000 mg метформин хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
180 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/010 14 таблетки
EU/1/03/258/011 28 таблетки
EU/1/03/258/012 56 таблетки
EU/1/03/258/022 180 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 4 mg/1000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШЕН ЕТИКЕТ (С "BLUE BOX")

САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (2x56 ТАБЛЕТКИ, ОБВИТИ С ПРОЗРАЧНО ПЛАСТМАСОВО ФОЛИО)

САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (3x56 ТАБЛЕТКИ, ОПАКОВАНИ В КУТИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 4 mg/1 000 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 4 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съставна опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 56 филмирани таблетки.
Съставна опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 56 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/014, 56 таблетки, част от съставна опаковка от 112 таблетки.
EU/1/03/258/018, 56 таблетки, част от съставна опаковка от 168 таблетки.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 4 mg/1000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ "BLUE BOX")
САМО СЪСТАВНИ ОПАКОВКИ (56 ТАБЛЕТКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 4 mg/1 000 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 4 mg розиглитазон (под формата на малеат) и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 таблетки.

Част от съставна опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 56 филмирани таблетки.

56 таблетки.

Част от съставна опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 56 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Използвайте точно както Ви е предписал Вашият лекар.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/258/014, 56 таблетки, част от съставна опаковка от 112 таблетки.
EU/1/03/258/018, 56 таблетки, част от съставна опаковка от 168 таблетки.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

avandamet 4 mg/1000 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVANDAMET 4 mg/1 000 mg таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SmithKline Beecham Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

AVANDAMET 1 mg/500 mg филмирани таблетки
AVANDAMET 2 mg/500 mg филмирани таблетки
AVANDAMET 2 mg/1 000 mg филмирани таблетки
AVANDAMET 4 mg/1 000 mg филмирани таблетки
розиглитазон/метформин хидрохлорид (rosiglitazone/metformin HCl)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- **Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.**
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- **Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.**

В тази листовка:

1. Какво представлява Avandamet и за какво се използва
2. Преди да приемете Avandamet
3. Как да приемате Avandamet
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Avandamet
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА AVANDAMET И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Avandamet таблетки представлява комбинация от две различни лекарства, наречени *розиглитазон* и *метформин*. Тези две лекарства се използват за лечение на **диабет тип 2**.

Хората с диабет тип 2 или не произвеждат достатъчно инсулин (хормон, който контролира нивото на кръвната захар), или не реагират нормално на инсулина, който се произвежда в техния организъм. Розиглитазон и метформин действат заедно, за да може организмът Ви да използва по-добре произведенения инсулин и това помага за намаляване на кръвната захар до нормално ниво. Avandamet може да се използва самостоятелно или със сулфанилуреен продукт - друго лекарство за лечение на диабет.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ AVANDAMET

За да се справите с диабета е важно да следвате съветите на Вашия лекар относно диетичен режим и начин на живот, както и да приемате Avandamet.

Не приемайте Avandamet:

- ако сте алергични (*свръхчувствителни*) към розиглитазон или метформин, или към някоя от останалите съставки на Avandamet (*изброени в точка 6*)
- ако сте имали **инфаркт или тежка стенокардия**, лекувани в болница
- ако имате **сърдечна недостатъчност** или сте имали такава в миналото
- ако имате **тежки затруднения в дишането**
- ако имате **чернодробно заболяване**
- ако приемате **големи количества алкохол** – ако редовно пиете много или ако понякога имате периоди с прием на големи количества алкохол
- ако сте имали **диабетна кетоацидоза** (усложнение на диабета, причиняващо бърза загуба на тегло, гадене или повръщане)
- ако имате **заболяване на бъбреците**

- ако сте много обезводнени или имате тежка инфекция (вижте “Докато приемате Avandamet Вашият лекар трябва да знае” по-нататък в точка 2)
 - ако Ви предстои рентгеново изследване с инжектиране на контрастно вещество (вижте “Докато приемате Avandamet Вашият лекар трябва да знае” по-нататък в точка 2)
 - ако кърмите (вижте “Бременност и кърмене” по-нататък в точка 2).
- ➔ **Консултирайте се с Вашия лекар** ако мислите, че някое от тези неща се отнася за Вас. **Не приемайте Avandamet.**

Обърнете специално внимание при лечението с Avandamet

Не се препоръчва употребата на Avandamet при лица на възраст под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Ако Ви е поставена диагноза стенокардия (гърдна болка) или периферно артериално заболяване (намалено кръвоснабдяване на краката):

➔ **Консултирайте се с Вашия лекар**, тъй като Avandamet може да не е подходящ за Вас.

Състояния, за които трябва да внимавате

Avandamet и други лекарства за лечение на диабет могат да влошат някои съществуващи състояния или да причинят сериозни нежелани реакции. Докато приемате Avandamet трябва да внимавате за определени симптоми, за да намалите риска от някои проблеми. Вижте “Състояния, за които трябва да внимавате” в точка 4.

Овулацията може да започне отново

При жени, които са със стерилитет поради състояние, засягащо техните яйчници (като *поликистозен овариален синдром*), овулацията може да започне отново, когато започнат да приемат Avandamet. Ако това се отнася за Вас, използвайте подходяща контрацепция, за да избегнете възможността от непланирана бременност (вижте “Бременност и кърмене” по-нататък в точка 2).

Бъбречната Ви функция ще бъде проверявана

Бъбреците Ви ще бъдат изследвани най-малко веднъж годишно – по-често ако сте над 65 години или ако бъбречната Ви функция е на границата на нормата.

Докато приемате Avandamet Вашият лекар трябва да знае:

- ако се обезводните – например след тежко повръщане, диария или повишена температура. Това може да доведе до голяма загуба на вода (*дехидратация*). Консултирайте се с Вашия лекар, тъй като може да е необходимо да спрете лечението с Avandamet за кратко време.
- ако Ви предстои операция под обща анестезия. Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Avandamet най-малко 48 часа преди и след операцията.
- ако Ви предстои рентгеново изследване с инжектиране на контрастно вещество. Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Avandamet преди рентгеновото изследване и 48 часа след него. Лекарят ще провери бъбречната Ви функция преди да започнете лечението отново.

Прием на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, или ако започвате да приемате нови. Това включва растителни лекарствени продукти и лекарства, които сте си купили без рецепта.

Някои лекарства е твърде вероятно да повлияят нивото на кръвната Ви захар:

- стероиди (използвани за лечение на **възпаление**), като преднизолон или дексаметазон
 - бета-2-агонисти (използвани за лечение на **астма**), като салбутамол или салметерол
 - диуретици (използвани за **обезводняване**), като фуросемид или индапамид
 - ACE инхибитори (използвани за лечение на **повишено кръвно налягане**), като еналаприл или каптоприл
 - гемфиброзил (използван за **понижаване на холестерола**)
 - рифампицин (използван за лечение на **туберкулоза** и други инфекции)
 - циметидин (използван за намаляване на **киселината в стомаха**).
- ➔ **Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате някое от тези лекарства.** Кръвната Ви захар ще бъде изследвана и може да е необходимо дозата на Avandamet да бъде променена.

Бременност и кърмене

- **Не се препоръчва употреба на Avandamet по време на бременност.** Ако сте бременна или може да забременеете, информирайте Вашия лекар преди да започнете да приемате Avandamet.
- **Не кърмете** докато приемате Avandamet. Съставките могат да преминат в кърмата и да увредят Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство няма да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини.

Avandamet съдържа лактоза

AVANDAMET таблетки съдържа малко количество лактоза. Пациентите, които са с непоносимост към лактоза или имат редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция **не трябва да приемат това лекарство.**

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ AVANDAMET

Винаги приемайте Avandamet таблетки точно както Ви е казал Вашият лекар. Не приемайте повече от препоръчаната доза. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество да приемате

Обичайната начална доза е една комбинирана таблетка (2 mg розиглитазон и 1 000 mg метформин), приемана два пъти дневно сутрин и вечер. (Може също да приемате тази доза като две таблетки от 1 mg/500 mg два пъти дневно.)

След около 8 седмици Вашият лекар може да увеличи дозата. Максималната доза е 4 mg розиглитазон и 1 000 mg метформин, приемани два пъти дневно. (Може също да приемате тази доза като две таблетки от 2 mg/500 mg два пъти дневно.)

Как да приемате таблетките

Гълтайте таблетките цели с малко вода.

Най-добре е да приемате Avandamet с храна или веднага след хранене. Това спомага за намаляване на евентуални проблеми от страна на стомаха (включващи лошо храносмилане, гадене, повръщане и диария).

Приемайте таблетките по едно и също време всеки ден и следвайте съветите относно диетичен режим, ако такива са Ви дадени от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Avandamet

Ако случайно приемете повече таблетки обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Avandamet

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Приемете следващата доза по обичайното време.

Не спирайте приема на Avandamet

Приемайте Avandamet толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар. Ако спрете приема на Avandamet, кръвната Ви захар няма да бъде контролирана и може да се почувствате зле. Информирате Вашия лекар, ако желаете да спрете лечението.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Avandamet може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Състояния, за които трябва да внимавате

Алергични реакции: Те са много редки при хора, приемащи Avandamet. Признаците включват:

- надигнат и сърбящ обрив (*уртикария*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднение в дишането
- колапс.

➔ **Незабавно се обърнете към лекар, ако получите някой от тези симптоми. Спрете приема на Avandamet.**

Лактатна ацидоза: Увеличаване на количеството млечна киселина в кръвта (*лактатна ацидоза*) е много рядка нежелана реакция на метформин. Това най-често засяга хора с тежко бъбречно заболяване. Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- учестено дишане
- усещане за студ
- стомашна болка, гадене и повръщане.

➔ **Незабавно се обърнете към лекар, ако получите тези симптоми. Спрете приема на Avandamet.**

Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност: Avandamet може да причини задръжка на вода (*задръжка на течности*), което води до подуване и покачване на теглото.

Допълнителното количество течности в организма може да влоши съществуващи сърдечни проблеми или да доведе до сърдечна недостатъчност. Това е по-вероятно да се случи, ако приемате също други лекарства за лечение на диабет (като инсулин), ако имате проблеми с бъбреците или сте на възраст над 65 години. **Проверявайте редовно теглото си. Ако то се покачва бързо, информирайте Вашия лекар.** Симптомите на сърдечна недостатъчност включват:

- задух, събуждане през нощта поради недостиг на въздух
- лесна уморяемост след лека физическа активност като ходене
- бързо покачване на теглото
- подуване на глезените или ходилата.

➔ **Информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-скоро, ако получите някой от тези симптоми – независимо дали за първи път или ако те се влошат.**

Понижена кръвна захар (*хипогликемия*): Ако приемате Avandamet с други лекарства за лечение на диабет е по-вероятно нивото на кръвната Ви захар да се понижи под нормалните стойности. Ранните симптоми на понижена кръвна захар са:

- треперене, изпотяване, прималяване
- нервност, сърцебиене
- глад.

Тежестта може да се повиши, което да доведе до обърканост и загуба на съзнание.

→ **Информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-скоро**, ако получите някой от тези симптоми. Може да е необходимо дозата на лекарството Ви да се намали.

Чернодробни проблеми: Преди да започнете да приемате Avandamet ще Ви бъде направено кръвно изследване, за да се провери функцията на черния Ви дроб. Това изследване може да се повтаря през определени интервали от време. Признаците на проблеми с черния дроб могат да бъдат:

- гадене и повръщане
- стомашна (*абдоминална*) болка
- загуба на апетит
- потъмняване на урината.

→ **Информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-скоро**, ако получите някой от тези симптоми.

Очни проблеми: Подуването на ретината в задната част на окото, което може да причини замъглено виждане (*макуларен оток*), може да бъде проблем при хора с диабет. Рядко се появяват нови случаи или влошаване на макуларния оток при хора, приемащи Avandamet и подобни лекарства.

→ **Обсъдете с Вашия лекар**, ако имате притеснения относно зрението Ви.

Счупване на костите: При хора с диабет могат да се появят костни фрактури. Вероятността това да се случи е по-голяма при хора, по-специално при жени, приемащи розиглитазон в продължение на повече от една година. Най-чести са счупванията на ходилото, китката и ръката.

Много чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 10** пациенти:

- болка в стомаха, гадене, повръщане, диария или загуба на апетит.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10** пациенти:

- гръдна болка (*стенокардия*)
- счупвания на костите
- намаляване на броя на кръвните клетки (*анемия*)
- слабо повишаване на холестерола в кръвта, повишени нива на мастите в кръвта
- повишено тегло, повишен апетит
- замайване
- запек
- по-ниско ниво на кръвната захар в сравнение с нормалните стойности (*хипогликемия*)
- подуване (*оток*) поради задръжка на течности
- метален вкус в устата.

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 1 000** пациенти:

- течност в белите дробове (*белодробен оток*), причиняваща задух
- сърдечна недостатъчност
- подуване на ретината в задната част на окото (*макуларен оток*)
- черният дроб не функционира така, както трябва (*повишаване на чернодробните ензими*).

Много редки нежелани реакции

Те могат да засегнат до **1 на 10 000** пациенти:

- алергични реакции
- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- намаляване на нивата на витамин В₁₂ в кръвта
- бързо и прекомерно покачване на теллото, в резултат на задръжка на течности
- повишаване на млечната киселина в кръвта.

Ако получите нежелани реакции

→ **Уведомете Вашия лекар или фармацевт** ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или обезпокоителна, или ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ AVANDAMET

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Avandamet след срока на годност, отбелязан върху опаковката.

Това лекарство не изисква особени условия за съхранение.

Ако имате неизползвани таблетки, не ги изхвърляйте в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви таблетки. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Avandamet

Активните вещества са розиглитазон и метформин. Avandamet таблетки се предлагат с различно съдържание на количеството на активните вещества. Всяка таблетка съдържа 1 mg розиглитазон и 500 mg метформин или 2 mg розиглитазон и 500 mg метформин, или 2 mg розиглитазон и 1 000 mg метформин, или 4 mg розиглитазон и 1 000 mg метформин.

Другите съставки са: натриев нишестен гликолат, хипромелоза (E464), микрокристална целулоза (E460), лактоза монохидрат, повидон (E1201), магнезиев стеарат, титанов диоксид (E171), макрогол, жълт или червен железен оксид (E172).

Как изглежда Avandamet и какво съдържа опаковката

Avandamet 1 mg/500 mg таблетки са жълти и маркирани с "gsk" от едната страна и "1/500" от другата страна.

Avandamet 2 mg/500 mg таблетки са бледо розови, маркирани с "gsk" от едната страна и "2/500" от другата страна.

Тези таблетки се доставят в блистерни опаковки, съдържащи 28, 56, 112, 3x112 или 360 филмирани таблетки.

Avandamet 2 mg/1 000 mg таблетки са жълти, маркирани с "gsk" от едната страна и "2/1000" от другата страна.

Avandamet 4 mg/1 000 mg таблетки са розови, маркирани с "gsk" от едната страна и "4/1000" от другата страна.

Тези таблетки се доставят в блистерни опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 2x56, 3x56 или 180 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки и концентрации на таблетките могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба: SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Великобритания.

Производител: Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Испания.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>