Инструкция
По медицинскому применению препарата
АВАНДАМЕТ/AVANDAMET

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Авандамет

Международное непатентованное или группировочное название: росиглитазон + метформин

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Росиглитазон гранулы:

Активное вещество: росиглитазона малеат 1,33 мг или 2,65 мг, что эквивалентно соответственно 1 мг или 2 мг росигитазона-основания.

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия, гипромеллоза 3cP, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

Метформин гранулы:

Активное вещество: метформина гидрохлорид 500 мг.

Вспомогательные вещества: повидон 29-32, гипромеллоза 3cP.

Другие вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Оболочка таблетки: опадрай I желтый, опадрай I розовый.

Оболочка таблетки "Опадрай" содержит: гипромеллоза 6cP, титана диоксид, макрогол 400, железа оксид желтый, железа оксид красный.

Описание:

Таблетка 1 мг/500 мг: Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, на одной стороне которых выгравированы буквы "gsk", на другой стороне – "1/500".

Таблетка 2 мг/500 мг: Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, на одной стороне которых выгравированы буквы "gsk", на другой стороне – "2/500".

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Гипогликемическое средство для перорального применения

Код АТХ: A10BD02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

Фармакодинамика.

Механизм действия.

В состав Авандамета входят два гипогликемических активных ингредиента с взаимодополняющими механизмами действия, которые улучшают гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2: росиглитазона малеат, относящийся к классу тиазолидиндионов, и метформина гидрохлорид, представитель класса бигуанидов. Механизм действия тиазолидиндионов состоит главным образом в усилении чувствительности тканей-мишеней к инсулину, тогда как бигуаниды действуют в основном посредством уменьшения выработки эндогенной глюкозы в печени.

Росиглитазон.

Селективный и мощный агонист PPAR-гамма рецепторов ядра, относящийся к гипогликемическим препаратам класса тиазолидиндионов. Он улучшает гликемический контроль путем повышения чувствительности к инсулину таких ключевых тканей-мишеней, как жировая ткань, скелетные мышцы и печень. Известно, что инсулинорезистентность играет важную роль в патогенезе сахарного диабета типа 2. Следовательно, росиглитазон улучшает метаболический контроль посредством снижения глюкозы крови, циркулирующего инсулина и свободных жирных кислот.

Благодаря разным, но взаимодополняющим механизмам действия комбинированная терапия росиглитазоном и производным сульфонилмочевины или метформином приводит к синергическому улучшению гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Метформин

Бигуанид с гипогликемическим действием, который снижает как базальную, так и постпрандиальную концентрации глюкозы в плазме. Он не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не вызывает гипогликемию.

Известны три возможные механизма действия метформина:

- снижение выработки глюкозы в печени путем угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза;
- повышение чувствительности мышечной ткани к инсулину, улучшение потребления и утилизации глюкозы периферическими тканями;
- задержка абсорбции глюкозы в кишечнике.

Фармакодинамические эффекты.

Росиглитазон.

Гипогликемическая активность росиглитазона продемонстрирована на экспериментальных моделях сахарного диабета типа 2 у животных. Росиглитазон сохраняет функцию бета-клеток, о чем свидетельствует увеличение массы островков Лангерганса поджелудочной железы и повышение в них содержания инсулина, а также предотвращает развитие выраженной гипергликемии. Установлено также, что росиглитазон существенно замедляет развитие дисфункции почек и систолической гипертонии. Росиглитазон не стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой и не вызывает гипогликемию.

В соответствии с механизмом действия росиглитазона, улучшение гликемического контроля сопровождается клинически значимым снижением концентрации инсулина в сыворотке крови. Снижаются также и концентрации предшественников инсулина, которые, как принято считать, являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из ключевых результатов лечения росиглитазоном является значимое снижение концентраций свободных жирных кислот.

Метформин

Стимулирует внутриклеточный синтез глюкагона, активизируя фермент глюкагонсинтазу. Он усиливает активность всех типов трансмембранных переносчиков глюкозы. У людей, независимо от своего действия на гликемию, метформин улучшает липидный метаболизм. Это было продемонстрировано при использовании терапевтических доз метформина в среднесрочных и долгосрочных клинических исследованиях: метформин снижает концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов.

Фармакокинетика.

Всасывание.

Авандамет.

Исследование биоэквивалентности Авандамета (4 мг/500 мг) показало, что оба компонента препарата, росиглитазон и метформин, были биоэквиваленты одновременному применению таблеток росиглитазона малеата по 4 мг и таблеток метформина гидрохлорида по 500 мг. Это исследование продемонстрировало также пропорциональность доз росиглитазона в комбинированном препарате 1мг/500 мг и 4 мг/500 мг.

Прием пищи не влияет на площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) росиглитазона и метформина. Вместе с тем, одновременный прием пищи приводит к снижению максимальной концентрации (C_{max}): 209 нг/мл против 270 нг/мл росиглитазона и 762 нг/мл против 909 нг/мл метформина; и увеличению времени достижения максимальной концентрации (T_{max}): 2,56 ч против 0,98 ч для росиглитазона и 3,96 ч против 3,00 ч для метформина.

Росиглитазон.

Абсолютная биодоступность росиглитазона после приема внутрь 4 или 8 мг составляет около 99 %. C_{max} росиглитазона достигается примерно через 1 ч после его приема внутрь. В диапазоне терапевтических доз концентрации росиглитазона в плазме приблизительно пропорциональны его дозе.

Прием росиглитазона с пищей не изменяет AUC, но по сравнению с приемом натощак наблюдается небольшое снижение C_{max} (примерно на 20-28 %) и увеличение T_{max} (1,75 ч). Эти небольшие изменения клинически незначимы, в связи с чем росиглитазон можно принимать независимо от еды. Увеличение pH желудочного содержимого не влияет на абсорбцию росиглитазона.

Метформин.

После приема внутрь метформина T_{max} составляет около 2,5 ч, а абсолютная биодоступность после приема внутрь 500 или 850 мг метформина у здоровых людей равна примерно 50-60%. После приема внутрь неабсорбировавшаяся фракция, обнаруживаемая в кале, составляла 20-30 % дозы.

После приема внутрь всасывание метформина является насыщаемым и неполным. Предполагается, что всасывание метформина носит нелинейный характер. При

использовании обычных доз метформина и обычного режима дозирования равновесные концентрации в плазме достигаются в пределах 24-48 ч и составляют, как правило, менее 1 мкг/мл. В контролируемых клинических исследованиях C_{max} метформина не превышает 4 мкг/мл, даже после приема максимальных доз этого препарата.

Одновременный прием пищи снижает степень всасывания метформина и несколько уменьшает скорость всасывания. После приема внутрь 850 мг метформина во время еды его C_{max} снижается на 40 % и AUC - на 25 %, а T_{max} увеличивается на 35 мин. Клиническое значение этих изменений не известно.

Связывание с белками плазмы крови и распределение.

Росиглитазон.

Объем распределения росиглитазона равен примерно 14 л, а общий плазменный клиренс составляет около 3 л/ч. Высокая степень связывания с белками плазмы - около 99.8 %, не зависит от концентрации и возраста пациента. В настоящее время нет данных о неожиданной кумуляции росиглитазона при его приеме один или два раза в сутки.

Метформин.

Связывание метформина с белками плазмы ничтожно мало. Метформин проникает в эритроциты. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно за то же самое время. Эритроциты, скорее всего, являются вторичным компартментом распределения. Средний объем распределения (Vd) варьируется от 63 до 276 л.

Метаболизм.

Росиглитазон

Подвергается интенсивному метаболизму, выводится в виде метаболитов. Главными путями метаболизма являются N-деметилирование и гидроксилирование, сопровождаемые конъюгированием с сульфатом и глюкуроновой кислотой. Метаболиты росиглитазона не обладают фармакологической активностью.

Исследования *in vitro* показали, что росиглитазон метаболизируется преимущественно ферментом CYP2C8 и в гораздо меньшей степени – ферментом CYP2C9.

В условиях *in vitro* росиглитазон не оказывает значимого ингибирующего действия на ферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A и CYP4A, и поэтому маловероятно, что *in vivo* он будет вступать в значимые метаболические взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются этими ферментами системы цитохрома P450. *In vitro* росиглитазон умеренно ингибирует фермент CYP2C8 (IC_{50} составляет 18 мкмоль) и

слабо ингибирует фермент CYP2C9 (IC_{50} равна 50 мкмоль). Исследования взаимодействия росиглитазона с варфарином *in vivo* показало, что росиглитазон не взаимодействует с субстратами фермента CYP2C9.

Метформин не подвергается метаболизму и выводится в неизмененном виде почками. У человека не идентифицированы какие-либо метаболиты метформина.

Выведение

Росиглитазон. Общий плазменный клиренс росиглитазона составляет около 3 л/ч, а конечный период его полувыведения равен примерно 3-4 ч. В настоящее время нет данных о неожиданной кумуляции росиглитазона при его приеме один или два раза в сутки. Около двух третей принятой внутрь дозы росиглитазона выводится почками, приблизительно 25% выводится кишечником. В неизменном виде не обнаружен ни в моче, ни в кале. Конечный период полувыведения составляет около 130 ч, что свидетельствует об очень медленном выведении метаболитов. При повторном приеме внутрь росиглитазона не исключена кумуляция его метаболитов в плазме, в частности основного метаболита (парагидроксисульфата), концентрация которого, предположительно, может увеличиться в 5 раз.

Метформин. Выводится посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Почечный клиренс метформина составляет более 400 мл/мин, После приема внутрь кажущийся конечный период полувыведения метформина составляет примерно 6,5 ч.

У пациентов с нарушениями функции почек почечный клиренс снижается пропорционально снижению клиренса креатинина, и, следовательно, увеличивается период полувыведения, в результате чего повышаются концентрации метформина в плазме.

Особенности фармакокинетики росиглитазона у различных групп пациентов

- *Пол*

Не было отмечено значительных различий в фармакокинетике росиглитазона у мужчин и женщин.

- *Пожилые пациенты*

Не было отмечено значительных различий в фармакокинетике росиглитазона у пожилых и непожилых пациентов.

- *Пациенты с нарушением функции почек*

Не было отмечено значительных различий в фармакокинетике росиглитазона у пациентов с нарушением функции почек, а также при хроническом диализе.

- *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени (по шкале Чайлд-Пью B/C) C_{max} и AUC были в 2-3 раза выше, что явилось результатом повышенного связывания с белками плазмы и снижением клиренса росиглитазона.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

- Сахарный диабет типа 2

  Авандамет назначают для гликемического контроля у пациентов, при неэффективности диеты или монотерапии тиазолидиндионом или метформином, а также пациентам, которые уже получали комбинированные препараты тиазолидиндиона и метформина.

- Авандамет может быть использван в комбинации с производными сульфонилмочевины (трехкомпонентная комбинация) для гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- Сердечная недостаточность (в том числе в анамнезе), требующая медикаментозного лечения;
- Острые или хронические заболевания, приводящие к гипоксии тканей (например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок);
- Печеночная недостаточность;
- Алкоголизм, острая алькогольная интоксикация;
- Диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома;
- Почечная недостаточность (при концентрации креатинина в сыворотке более 135 мкмоль/л у мужчин и более 100 мкмоль/л у женщин) и/или клиренс креатинина менее 70 мл/мин.

- Острые состояния с риском развития почечной недостаточности (дегидратация, тяжелые инфекции, шок);
- Внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств;
- Одновременное введение инсулина

Применение при беременности и лактации.

Беременность.

В настоящее время нет достаточных данных по применению препарата у беременных женщин. В экспериментальных исследованиях было показано, что препарат обладает репродуктивной токсичностью Возможный риск для человека неизвестен. Поэтому, Авандамет не следует применять во время беременности. Если пациентка планирует беременность, или при наступлении беременности лечение Авандаметом должно быть прекращено.

Лактация

В эксперименте оба компонента препарата определялись в грудном молоке. В настоящий момент нет данный о влиянии комбинации на новорожденных, поэтому Авандамет не следует применять при кормлении грудью.

Способ применения и дозы.

Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально

Авандамет можно принимать независимо от еды. Прием Авандамета во время или после еды уменьшает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные метформином.

Взрослые.

Рекомендуемая начальная доза комбинации росиглитазон/метформин составляет 4 мг/1000 мг. Суточная доза комбинации росиглитазон/метформин может быть увеличена для поддержания индивидуального контроля над гликемией у пациента. Повышение дозы должно быть постепенным до максимальной суточной 8 мг росиглитазона/2000 мг метформина.

Медленное повышение дозы может ослабить нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (вызываемые в основном метформином). Дозу следует увеличивать с шагом 4 мг в сутки для росиглитазона и/или 500 мг в сутки для

метформина. Терапевтический эффект после коррекции дозы может не проявляться в течение 6-8 недель для росиглитазона и в течение 1-2 недель для метформина.

При переходе от других пероральных гипогликемических препаратов к комбинации росиглитазона и метформина следует принимать во внимание активности и длительность действия предыдущих препаратов.

При переходе от терапии росиглитазон + метформин в виде монопрепаратов к комбинированным (Авандамет) начальная доза комбинации росиглитазона и метформина должна быть основана на уже принимаемых дозировках росиглитазона и метформина.

Коррекция доз одного из компонентов Авандамета, росиглитазона или метформина, может потребоваться при сочетанном применении с другими препаратами.

Дети.

В настоящее время нет данных по применению препарата у детей до 18 лет, поэтому применение препарата в данной возрастной группе не рекомендовано.

Пожилые пациенты.

Метформин выводится почками, поэтому начальная и поддерживающая доза Авандамета у пожилых пациентов должны быть адекватно скорректированы вследствие весьма вероятного снижения функции почек. Любая коррекция дозы должна быть основана на данных о функции почек, которую следует постоянно контролировать.

Пациенты с нарушениями функции печени.

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (6 баллов и менее, по шкале Чайлд-Пью А) не требуется коррекция режима дозирования росиглитазона. Поскольку нарушение функции печени является одним из факторов риска лактоацидоза при лечении метформином, комбинацию росиглитазона с метформином не рекомендуется назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто (более 1/10), часто (более 1/100 и менее 1/10), иногда (более 1/1000 и менее 1/100), редко (более 1/10 000 и менее 1/1000) и очень редко (менее 1/10 000).

Комбинация росиглитазон + метформин

Нежелательные реакции, с вероятной/возможной связью с одновременным приемом росиглитазона и метформина, о которых поступило более одного сообщения:

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто: анемия;

Со стороны обмена веществ (включая расстройства питания): часто: гипогликемия; иногда: гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, увеличение массы тела, анорексия;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: метеоризм, тошнота, гастрит, рвота; иногда: запор.

Со стороны организма в целом: иногда: отеки (дозозависимо).

В контролируемых исследованиях отеки наблюдались у 5,2 % пациентов и гиперхолестеринемия – у 2,1% пациентов, получавших одновременно росиглитазон и метформин. Повышение концентраций холестерина связано с увеличением концентраций как ЛПНП, так и ЛПВП, однако соотношение общий холестерин/ЛПВП оставалось неизменным или улучшалось при длительном применении. Гиперлипидемия варьировала от слабой до умеренной степени и как правило не требовала отмены препаратов.

Частота развития нежелательных реакций со стороны гепатобилиарной системы составляла 1,1% для комбинации и 1,1% для метформина в виде монотерапии.

Сердечная недостаточность развилась у 0,2 % пациентов, получавших комбинацию росиглитазон+метформин, но частота сообщений выше при одновременном назначении росиглитазона и инсулина (2,5%).

Дополнительная информация о возникновении нежелательных реакций на фоне применения компонентов комбинации в виде монопрепаратов:

Росиглитазон:

В контролируемых исследованиях сообщалось о повышении концентрации АЛТ в три раза выше верхней границы нормы с той же частотой, что и плацебо. В рутинной практике сообщалось о сходных нежелательных явлениях с той же частотой (редко), однако причинно-следственная связь с приемом росиглитазона не установлена.

Имеются редкие спонтанные сообщения о развитии хронической сердечной недостаточности и отека легких. Очень редко сообщалось о развитии ангионевротического отека и крапивнице, быстром и чрезмерном увеличении массы тела.

Метформин

Со стороны пищеварительной системы очень часто сообщалось о развитии тошноты, диареи, абдоминальных болях, потере аппетита, часто возникавших в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешавшихся. Часто: металлический привкус. У пациентов с сопутствующей аретриальной гипертонией очень редко сообщалось о развитии эритемы. При длительном приеме метформина очень редко сообщалось о снижении всасывания витамина B12. Очень редко (0,03 случая на 1 000 пациентов в год) сообщалось о развитии лактоацидоза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА.

В настоящее время нет данных о передозировке Авандамета. В клинических исследованиях добровольцы хорошо переносили разовые пероральные дозы росиглитазона до 20 мг.

Лечение:

Передозировка метформина (или сопутствующие факторы риска лактоацидоза) могут приводить к развитию лактоацидоза, который является неотложным медицинским состоянием и требует лечения в условиях стационара.

В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую поддерживающую терапию, руководствуясь клиническим состоянием пациента.

Для выведения из организма лактата и метформина следует использовать гемодиализ, однако росиглитазон не удаляется посредством гемодиализа (обладает высокой степенью связывания с белками).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.

Отдельных исследований, касающихся взаимодействий Авандамета, не проводилось. Приведенные ниже данные отражают имеющуюся информацию о взаимодействиях отдельных активных компонентов Авандамета (росиглитазона и метформина).

Росиглитазон.

Гемфиброзил (ингибитор фермента CYP2C8) в дозе 600 мг два раза в сутки вдвое увеличивал концентрацию росиглитазона в равновесном состоянии.

Такое повышение уровней росиглитазона связано с риском возникновения дозозависимых побочных эффектов, поэтому при сочетанном применении Авандамета с ингибиторами CYP2C8 может потребоваться снижение дозы росиглитазона.

Другие ингибиторы CYP2C8 вызывали незначительное повышение системной концентрации росиглитазона.

Рифампицин (индуктор фермента CYP2C8) в дозе 600 мг в сутки снижал на 65 % системную концентрацию росиглитазона.

Поэтому у пациентов, которые получают одновременно росиглитазон и индукторы фермента CYP2C8, необходимо проводить тщательный контроль глюкозы крови и изменять в случае необходимости дозу росиглитазона.

Повторный прием росиглитазона повышает C_{max} и AUC метотрексата на 18% ((90% CI: 11% - 26%) и 15% (90% CI: 8% - 23%), соответственно, по сравнению с такой же дозой метотрексата в отсутсвие росиглитазона.

Росиглитазон в терапевтических дозах не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику одновременно применяемых других пероральных гипогликемических препаратов, включая метформин, глибенкламид, глимепирид и акарбозу.

Было показано, что росиглитазон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику S(-)-варфарина (субстрат фермента CYP 2C9).

Росиглитазон не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина или варфарина и не изменяет антикоагулянтную активность последнего.

Не наблюдалось также клинически значимого взаимодействия росиглитазона и нифедипина или пероральных контрацептивов (состоявших из этинилэстрадиола и норэтистерона) при одновременном применении, что подтверждает низкую вероятность взаимодействия росиглитазона с препаратами, которые метаболизируются ферментом CYP 3A4.

Метформин.

При острой алкогольной интоксикации на фоне лечения комбинацией росиглитазон-метформин повышается риск развития лактоацидоза, обусловленный метформином.

Катионные препараты, которые выводятся путем почечной клубочковой секреции (в том числе циметидин) могут взаимодействовать с метформином, конкурируя за общую систему выведения. Поэтому необходимо проводить тщательный контроль глюкозы крови и изменять в случае необходимости лечение при одновременном применении катионных препаратов, выводимых путем почечной клубочковой секреции.

Внутривенное введение рентгеноконтрасных препаратов содержащих йод, может приводить к развитию почечной недостаточности, результатом которой может быть кумуляция метформина и развитие лактоацидоза. Применение метформина следует отменить до начала рентгенографии, возможно возобновление приема метформина не менее чем через 48 часов после проведения рентгенографии и положительной повторной оценки почечной функции.

Препараты, сочетанное применение с которыми требует особых предосторожностей:

Глюкокортикостероиды (системные и для местного применения), бета-2-агонисты, диуретики могут вызывать гипергликемию. Необходим более частый контроль концентрации глюкозы крови, особенно в начале лечения. При необходимости следует адекватно скорректировать дозу гипогликемических препаратов, в том числе при отмене препаратов.

Ингибиторы АПФ могут уменьшать уровень глюкозы крови. При необходимости следует адекватно скорректировать дозу гипогликемических препаратов, в том числе при отмене препаратов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.

Сахарный диабет типа 1

Комбинация росиглитазон-метформин эффективна только в присутствии инсулина, и ее не следует использовать для лечения больных сахарным диабетом типа 1.

Женщины предменопаузного возраста с отсутствием овуляций.

Вследствие повышения чувствительности к инсулину, лечение комбинацией росиглитазон-метформин женщин в предменопаузе с ановуляцией и резистентностью к инсулину (например, пациенток с синдромом поликистоза яичников) может привести к возобновлению овуляции. Такие пациентки могут забеременеть. Женщины предменопаузного возраста получали росиглитазон во время клинических исследований.

Гормональный дисбаланс наблюдался в эксперименте, но во время лечения женщин росиглитазоном не было значимых нежелательных реакций, сопровождающихся нарушениями менструального цикла. В случае возникновения нарушений менструального цикла следует критически оценить целесообразность продолжения лечения Авандаметом.

Лактоацидоз.

Это редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое может возникнуть вследствие кумуляции метформина. Редкие случаи лактоацидоза у пациентов, получающих метформин, возникали преимущественно в группе больных сахарным диабетом с клинически значимым нарушением функции почек. Перед началом лечения метформином и, следовательно, комбинацией росиглитазон-метформин, необходимо оценить сопутствующие факторы риска лактоацидоза, например недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любые заболевания, сопровождающиеся тканевой гипоксией. При подозрении на лактоацидоз необходимо отменить комбинацию росиглитазон-метформин и незамедлительно госпитализировать пациента.

Нарушение функции почек.

Имеются ограниченные данные о лечении росиглитазоном пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Метформин выводится почками, поэтому перед началом лечения Авандаметом и далее с регулярными интервалами необходимо определять концентрацию креатинина в сыворотке. Особое внимание следует уделять пациентам с повышенным риском развития почечной недостаточности, например, пожилым лицам или тем, кто находится в ситуации, при которой может быть снижена функция почек (обезвоживание, тяжелая инфекция или шок). Авандамет нельзя назначать пациентам с концентрацией сывороточного креатинина более 135 мкмоль/л у мужчин или 110 мкмоль/л у женщин.

Нарушение функции печени.

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (6 баллов и менее по шкале Чайлд-Пью) дозу росиглитазона снижать не нужно. Вместе с тем, учитывая, что нарушение функции печени является фактором риска для развития лактоацидоза, связанного с метформином, комбинацию росиглитазона с метформином не рекомендуется назначать пациентам с нарушениями функции печени.

Сердечно-сосудистые заболевания.

Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, которая ухудшает течение хронической сердечной недостаточности. В очень редких случаях задержка жидкости может проявляться в виде быстрого и чрезмерного увеличения массы тела. Пациентов с сердечной недостаточностью от легкой до умеренной степени (классы I и II, NYHA), а также пациентов с риском развития сердечной недостаточности (особенно тех, кто находится на инсулине) следует наблюдать на предмет развития симптомов, связанных с задержкой жидкости в организме (включая сердечную недостаточность).

В клинические исследования росиглитазона не включали пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (классы III и IV NYHA). Следует помнить также, что острая сердечная недостаточность приводит к декомпенсации функции сердца и тем самым повышает риск тканевой гипоксии и потенциального лактоацидоза. Таким образом, Авандамет не рекомендуется пациентам с острой или тяжелой сердечной недостаточностью кроме тех случаев, когда, по мнению врачей, ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Хирургические вмешательства.

Метформин и, следовательно, Авандамет необходимо отменять за 48 ч до плановой операции с общей анестезией и возобновляться не ранее чем через 48 ч после операции.

Применение контрастных средств, содержащих йод.

Внутривенное введение йодсодержащих контрастных средств в рентгенологических исследованиях может вызвать почечную недостаточность. Учитывая это, Авандамет как препарат, содержащий метформин, следует отменять до контрастного рентгенологического исследования или во время него, и возобновлять его прием можно только после подтверждения нормальной функции почек.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И/ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ.

Росиглитазон и метформин не влияют на вождение автомобиля и на работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки. покрытые пленочной оболочкой, 1 мг/500 мг и 2 мг/500мг. По 14 таблеток в ПВХ/Al блистер. По 1, 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности. 2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. При температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель. Глаксо Вэллком С.А., Испания.

Адрес производителя:

Glaxo Wellcome S.A.	Глаксо Вэллком С.А.
Avida de Extremadura, 3	Авида де Экстремадура, 3
09400 Aranda de Duero	09400 Аранда де Дуэро
Burgos	Бургос
Spain	Испания

Дополнительная информация о препарате в России:
121614, Москва ул. Крылатская, д.17, Бизнес-центр «Крылатские холмы», 5 этаж
Тел.(095)777-89-00, Факс:(095)777-89-04

Директор ИДКЭЛС, профессор В. В. Чельцов

Координатор отдела регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Чекалова С.А.