

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ПРЕПАРАТА
АВАНДИЯ / AVANDIA**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: АВАНДИЯ.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: росиглитазон.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

Активное вещество: росиглитазона малеат в пересчете на росиглитазон 4 мг, 8 мг.

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия, гипромеллоза-3сР, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат.

Состав пленочного покрытия: гипромеллоза-6сР, титана диоксид, макрогол-3000, лактоза, триацетин, железа [II] оксид красный (для таблеток по 4 мг и 8 мг); тальк, железа [III] оксид желтый (дополнительно только для таблеток по 4 мг).

ОПИСАНИЕ

Таблетки 4 мг: оранжевые пятиугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне «GSK» и «4» – на другой.

Таблетки 8 мг: красно-коричневые пятиугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне «GSK» и «8» – на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипогликемическое средство для перорального применения.

Код АТХ: А10ВG02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Росиглитазон является селективным агонистом ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisomal proliferator - activated receptor gamma) и представителем тиазолидиндионового класса гипогликемических средств. Росиглитазон, повышая чувствительность рецепторов к инсулину в жировой ткани, скелетной мускулатуре и печени, улучшает течение метаболических процессов, снижает уровень глюкозы, инсулина и свободных жирных кислот в крови.

В моделях на животных было показано, что препарат сохраняет функцию бета-клеток, о чем свидетельствует увеличение массы островков поджелудочной железы и содержания инсулина, и предотвращает развитие выраженной гипергликемии. Установлено также, что росиглитазон значительно замедляет развитие почечной дисфункции и систолической артериальной гипертензии, не стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой и не вызывает гипогликемию у крыс и мышей.

В соответствии с механизмом действия росиглитазона улучшение гликемического контроля сопровождается клинически значимым снижением уровня инсулина в сыворотке и его предшественников, которые, как считается, могут быть факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Существенное снижение содержания свободных жирных кислот в крови - ключевая особенность терапии росиглитазоном.

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание: максимальная концентрация (C_{max}) росиглитазона в сыворотке крови достигается в пределах 1 часа после приема внутрь. В диапазоне терапевтических доз плазменные концентрации прямо пропорциональны дозе. Абсолютная биодоступность росиглитазона после его приема внутрь в дозах 4 мг или 8 мг составляет около 99%. Прием с пищей вызывает небольшое снижение максимальной концентрации (приблизительно на 20-28%) и задержку времени достижения максимальной концентрации (1,75 часа) по сравнению с приемом натощак. Эти небольшие изменения не являются клинически значимыми, и поэтому нет необходимости в каком-либо согласовании применения росиглитазона со временем приема пищи. Абсорбция росиглитазона не нарушается с увеличением значения pH желудочного секрета.

Распределение: у здоровых добровольцев объем распределения росиглитазона составляет приблизительно 14 литров. Связь росиглитазона с белками плазмы высокая (приблизительно 99,8%) и не зависит от концентрации препарата или возраста пациента. Кумуляции росиглитазона после применения препарата 1 или 2 раза в сутки не отмечается.

Метаболизм: росиглитазон подвергается в организме интенсивному метаболизму. Основными путями метаболизма являются N-деметилирование и гидроксирование с последующим связыванием с сульфатом и глюкуроновой кислотой. Метаболиты росиглитазона не обладают клинически значимой активностью.

Исследования *in vitro* показывают, что росиглитазон в основном метаболизируется при участии изофермента CYP2C8 и, в небольшой степени, при участии CYP2C9.

Поскольку при применении росиглитазона не происходит существенного ингибирования *in vitro* изоферментов CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A или 4A, вероятность взаимодействия с препаратами, метаболизм которых осуществляется при помощи указанных P450 изоферментов, мала. *In vitro* росиглитазон ингибирует CYP2C8 (IC₅₀ 18 мкмоль) умеренно, а CYP2C9 (IC₅₀ 50 мкмоль) слабо. В исследовании *in vivo* с варфарином было показано, что росиглитазон не взаимодействует с субстратами CYP2C9.

Выведение: Общий плазменный клиренс росиглитазона составляет около 3 л/час, а период полувыведения приблизительно 3-4 часа. Основной путь выведения - почками (приблизительно 2/3 дозы). Выведение кишечником составляет примерно 25% дозы. В неизменном виде препарат не выводится. Период полувыведения составляет около 130 часов, что говорит об очень медленном выведении метаболитов. Возможная кумуляция метаболитов в сыворотке крови ожидается при повторных приемах препарата; в большей степени накапливается основной метаболит (пара-гидроксисульфат), для которого можно ожидать 8-кратное увеличение концентрации.

Особые группы пациентов: при фармакокинетическом анализе общей популяции не было отмечено никаких различий в фармакокинетике росиглитазона между мужчинами и женщинами.

Пациенты пожилого возраста: при фармакокинетическом анализе общей популяции не было отмечено никаких различий в фармакокинетике росиглитазона у взрослых пациентов и пациентов пожилого возраста.

Печеночная недостаточность: у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми заболеваниями печени значения максимальной концентрации и площадь под кривой концентрация - время были в 2-3 раза выше (результат снижения связывания с белками плазмы и снижения клиренса росиглитазона).

Почечная недостаточность: нет никаких клинически значимых различий в фармакокинетике росиглитазона у пациентов с нарушением функции почек или с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет типа 2 в качестве монотерапии при неэффективности физических упражнений и диеты или в комбинации с производными сульфонилмочевины или метформином, а также в составе тройной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины и метформином для улучшения гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к росиглитазону или другим компонентам препарата.
- Сахарный диабет типа 1 (в отсутствии инсулина росиглитазон неэффективен).
- Диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома.
- Нарушение функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не определены).
- Сердечная недостаточность, в том числе в анамнезе, функционального класса I-IV по классификации NYHA.
- Острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST).
- Совместное применение с инсулином.
- Наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Тяжелая почечная недостаточность, диабетическая ретинопатия, анемия, остеопороз, ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, одновременный прием ингибиторов (в т.ч. гемфиброзил) или индукторов (в т.ч. рифампицин) изофермента CYP2C8.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Данных о применении росиглитазона во время беременности и в период грудного вскармливания недостаточно. Пациентам с сахарным диабетом типа 2 во время беременности рекомендуется применение инсулина. Таким образом, применение росиглитазона во время

беременности не показано. При необходимости применения росиглитазона в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи. Дозу и схему лечения необходимо подбирать индивидуально для каждого пациента.

Начальная доза составляет 4 мг/сутки. Через 6-8 недель эта доза может быть увеличена до 8 мг/сутки, если есть необходимость в более тщательном гликемическом контроле.

У пациентов, получающих комбинированную терапию росиглитазоном и производными сульфонилмочевины, увеличение дозы росиглитазона до 8 мг в сутки должно проводиться с осторожностью, принимая во внимание клиническое состояние и риск развития побочных реакций, связанных с задержкой жидкости.

Росиглитазон можно назначать 1 или 2 раза в сутки.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушениями функции печени

Росиглитазон противопоказан у пациентов с нарушением функции печени.

Поскольку нарушение функции печени является одним из факторов риска лактоацидоза при лечении метформином, комбинация росиглитазона с метформином противопоказана для лечения пациентов с нарушениями функции печени.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени не требуется снижения дозы росиглитазона. Данные, полученные при применении росиглитазона у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, ограничены, поэтому необходимо соблюдать осторожность у данной категории пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже перечислены побочные реакции, классифицированные по системам органов и частоте.

Частота побочных реакций определена следующим образом: очень часто (больше или равно 1/10), часто (больше или равно 1/100 и менее 1/10), иногда (больше или равно 1/1000 и менее 1/100), редко (больше или равно 1/10 000 и менее 1/1000) и очень редко (менее 1/10 000).

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).

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.

Данные, полученные в клинических исследованиях.

| | Росигли- тазон | Росигли- тазон +Метформин | Росиглитазон +Производные сульфонил- мочевины | Росиглитазон + Производные сульфонил- мочевины + Метформин |
|---|---------------------------|--|--|---|
| <i>Со стороны кроветворения и лимфатической системы</i> | | | | |
| Анемия | Часто | Часто | Часто | Часто |
| Лейкопения | | | Часто | |
| Тромбоцитопения | | | Часто | |
| Гранулоцитопения | | | | Часто |
| Анемия. Часто дозозависима, от легкой до умеренной степени тяжести. | | | | |
| <i>Со стороны метаболизма</i> | | | | |
| Гиперхолестеринемия | Часто | Часто | Часто | Часто |
| Гипетриглицериде- мия | Часто | | Часто | |
| Гиперлипидемия | Часто | Часто | Часто | Часто |
| Увеличение массы тела | Часто | Часто | Часто | Часто |
| Повышение аппетита | Часто | | Иногда | |
| Гипогликемия | | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Гиперхолестеринемия. Общий холестерин повышался одновременно с повышением концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), соотношение холестерин/ЛПВП оставалось неизменным или улучшалось в | | | | |

долгосрочных исследованиях.

Увеличение массы тела, в основном, дозозависимо. Возможно, связано с задержкой жидкости и накоплением жировых отложений.

Гипогликемия, в основном, дозозависима, умеренной или слабой степени.

Со стороны нервной системы

| | | | | |
|----------------|--|-------|-------|-------|
| Головокружения | | Часто | Часто | |
| Головная боль | | | | Часто |

Со стороны сердечно-сосудистой системы

| | | | | |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Сердечная недостаточность | | | Часто | Часто |
| Ишемия миокарда | Часто | Часто | Часто | Часто |

Сердечная недостаточность. Увеличение числа случаев развития сердечной недостаточности наблюдалось при присоединении росиглитазона к режимам терапии, основанным на применении инсулина или производных сульфонилмочевины. Число наблюдений не позволяет сделать однозначный вывод о связи с величиной дозы препарата, однако частота случаев выше для суточной дозы росиглитазона 8 мг по сравнению с суточной дозой 4 мг.

Симптомы ишемии миокарда чаще наблюдались при назначении росиглитазона пациентам, находящимся на инсулинотерапии.

Данные о возможности росиглитазона повышать риск развития ишемии миокарда недостаточны. Ретроспективный анализ краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития ишемических событий при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (плацебо плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными гипогликемическими препаратами различий в частоте ишемических событий не отмечено. Повышенный риск развития ишемии миокарда, ассоциированный с росиглитазоном, не подтвердился в дальнейших долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, сравнивающих росиглитазон с метформином и производными сульфонилмочевины. Увеличение риска развития ишемического поражения миокарда наблюдалось у пациентов, получавших терапию нитратами исходно или в течение клинического исследования по поводу ус-

| | | | | |
|--|-------|-------|-------------|-------------|
| тановленной ишемической болезни сердца. Росиглитазон не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующую терапию нитратами. | | | | |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта | | | | |
| Запоры | Часто | Часто | Часто | Часто |
| Запоры обычно были легкими или умеренными. | | | | |
| Со стороны костно-мышечной системы | | | | |
| Переломы костей | Часто | | | |
| Миалгия | | | | Часто |
| Большинство сообщений касались переломов предплечья, кисти и стопы у женщин. | | | | |
| Со стороны организма в целом | | | | |
| Отеки | Часто | Часто | Очень часто | Очень часто |
| Отеки. Часто дозозависимы, от легкой до умеренной степени тяжести. | | | | |

В постмаркетинговый период зарегистрированы следующие нежелательные реакции

Со стороны иммунной системы:

Очень редко анафилактические реакции

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Редко хроническая сердечная недостаточность/отек легких

Отчеты о развитии данных нежелательных реакций получены для росиглитазона, применяемого в качестве монотерапии и в комбинации с другими гипогликемическими средствами. Известно, что риск развития сердечной недостаточности значительно повышается у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с лицами, не имеющими его.

Нарушение функции печени:

Редко отмечались сообщения о нарушениях функции печени, сопровождающихся повышением уровней печеночных ферментов.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Очень редко ангионевротический отек, крапивница, сыпь, кожный зуд

Со стороны органа зрения:

Редко макулярный отек

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке росиглитазона у людей весьма ограничены. Добровольцы, которые принимали однократно внутрь до 20 мг росиглитазона, хорошо переносили эту дозу.

В случае передозировки рекомендуется начать соответствующее симптоматическое лечение. Степень связывания росиглитазона с белками плазмы крови высока, поэтому препарат не может быть удален из кровотока с помощью гемодиализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Одновременный прием терапевтических доз росиглитазона и других пероральных гипогликемических препаратов, включая метформин, глибенкламид и акарбозу, не оказывает клинически значимого влияния на устойчивые показатели фармакокинетики или фармакодинамики этих препаратов.

Как следствие различных, но дополняющих друг друга механизмов действия, комбинированная терапия росиглитазоном и производными сульфонилмочевины или метформином приводит к синергическому воздействию на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Росиглитазон не оказывает влияния на устойчивые показатели фармакокинетики дигоксина или варфарина и не воздействует на антикоагулянтную активность варфарина.

Росиглитазон метаболизируется, главным образом, посредством CYP 2C8 и в незначительной степени при участии CYP 2C9, но при этом не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику S(-)-варфарина (субстрата для CYP 2C9).

Одновременный прием росиглитазона с нифедипином или пероральными противозачаточными средствами (этинилэстрадиолом и норэтиндроном) не влияет на фармакокинетику этих препаратов, что подтверждает низкую вероятность его взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися посредством CYP 3A4.

Умеренное употребление алкоголя вместе с росиглитазоном не оказывает никакого воздействия на гликемический контроль.

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 росиглитазона с ингибиторами CYP2C8 может потребоваться сниженная доза росиглитазона.

Другие ингибиторы CYP2C8 вызывали незначительное повышение системной концентрации росиглитазона.

Рифампицин (индуктор фермента CYP2C8) в дозе 600 мг в сутки снижал на 66% 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% ДИ: 11% - 26%) и 15% (90% ДИ: 8% - 23%)) соответственно по сравнению с такой же дозой метотрексата в отсутствие росиглитазона.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Женщины пременопаузального возраста с отсутствием овуляций

При применении росиглитазона у женщин, находящихся в пременопаузе, отмечается гормональная неустойчивость, но никаких существенных неблагоприятных явлений, связанных с нарушениями менструального цикла, не наблюдается. В случае нарушения менструального цикла необходимо оценить возможный риск и ожидаемую пользу от продолжения лечения. Вследствие повышения чувствительности к инсулину терапия росиглитазоном у больных с инсулинорезистентностью и ановуляторным циклом в пременопаузе (например у пациенток с синдромом поликистозных яичников) может привести к возобновлению овуляции и риску возникновения беременности.

Повышение уровня общего холестерина связано с увеличением как ЛПНП, так и ЛПВП, а отношение общего количества холестерина к ЛПВП не изменяется.

Анемия

Лечение росиглитазоном ассоциировалось с дозозависимым снижением уровня гемоглобина. Пациенты с низким уровнем гемоглобина до начала терапии находятся в группе повышенного риска развития анемии на фоне лечения росиглитазоном.

Задержка жидкости и сердечная недостаточность

Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости в организме, которая может усугублять или способствовать развитию симптомов сердечной недостаточности. Росиглитазон может вызывать дозозависимую задержку жидкости в организме. Необходимо принимать во внимание возможное значение задержки жидкости в повышении массы тела. Все пациенты, в особенности получающие комбинированную терапию с инсулином или производными сульфонилмочевины, а также с риском развития сердечной

недостаточности, должны наблюдаться на предмет развития побочных реакций, связанных с задержкой жидкости, включая повышение массы тела и сердечную недостаточность. Повышенного внимания требуют пациенты, получающие комбинацию росиглитазона с метформином и инсулином. Росиглитазон необходимо отменить при ухудшении функции сердца.

После начала терапии росиглитазоном и в период титрования дозы необходим тщательный врачебный контроль состояния пациента в отношении следующих симптомов и признаков сердечной недостаточности: быстрое и чрезмерное увеличение массы тела, одышка и/или отеки. При развитии симптомов сердечной недостаточности следует прекратить лечение росиглитазоном и назначить терапию в соответствии с действующими стандартами лечения сердечной недостаточности.

Препарат противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью I-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе в анамнезе.

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) не включались в клинические исследования. Назначение росиглитазона, также как и других пероральных гипогликемических препаратов, не рекомендуется при остром коронарном синдроме, особенно принимая во внимание повышение риска развития сердечной недостаточности при ОКС. В течение острой фазы необходимо отменить прием росиглитазона.

О случаях развития сердечной недостаточности сообщалось у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе, а о случаях развития отеков и сердечной недостаточности – у пожилых пациентов и пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Принимая во внимание ограниченный опыт применения росиглитазона у пациентов старше 75 лет, следует соблюдать осторожность у пациентов этой возрастной категории.

Ишемия миокарда

Ретроспективный анализ краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития ишемических событий при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (плацебо плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными гипогликемическими препаратами различий в частоте ишемических событий не отмечено. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена. Увеличение риска развития ишемического поражения миокарда наблюдалось у пациентов, получавших терапию нитратами исходно или в течение клинического исследования по поводу установленной ишемической болезни сердца. Росиглитазон не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующую терапию нитратами.

В настоящее время нет достоверных данных о снижении риска макроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при приеме пероральных гипогликемических препаратов, в том числе тиазолидиндионов.

Так как у больных сахарным диабетом 2 типа повышается риск развития ИБС независимо от выбора перорального гипогликемического препарата, необходимо принимать соответствующие меры для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Нарушение зрения

Имеются редкие сообщения о развитии или ухудшении диабетического макулярного отека со снижением остроты зрения. У тех же пациентов часто сообщалось о развитии периферических отеков. В некоторых случаях подобные нарушения разрешались после отмены терапии. Следует иметь в виду возможность развития данного осложнения при жалобах пациента на снижение остроты зрения.

Гипогликемия

Возможно развитие гипогликемии, связанной с сочетанным применением росиглитазона и производных сульфонилмочевины, в связи с чем может потребоваться снижение дозы сопутствующего препарата.

Влияние на состояние костной ткани

В долгосрочном исследовании монотерапии сахарного диабета типа 2 у пациентов, ранее не получавших пероральных гипогликемических препаратов, было отмечено увеличение частоты переломов у женщин в группе росиглитазона (9,3%; 2,7 случая на 100 пациенто-лет) по сравнению с группами метформина (5,1%; 1,5 случая на 100 пациенто-лет) и глибурида/глибенкламида (3,5%; 1,3 случая на 100 пациенто-лет). Большинство зарегистрированных сообщений в группе росиглитазона касались перелома предплечья, кисти и стопы. При назначении росиглитазона, особенно женщинам, должно приниматься во внимание возможное увеличение риска переломов. Необходим мониторинг состояния костной ткани и поддержание здоровья кости в соответствии с принятыми стандартами терапии.

Одновременное назначение с другими препаратами (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)

При одновременном назначении с ингибиторами или индукторами CYP2C8 могут потребоваться тщательный контроль глюкозы крови и коррекция дозы росиглитазона.

Мониторинг функции печени

В ходе рутинной практики были зарегистрированы редкие сообщения о повреждении печени. Данные по применению росиглитазона у пациентов с повышенным уровнем печеноч-

ных ферментов (АЛТ в 2,5 раза выше значения верхнего предела нормы) ограничены. Таким образом, перед началом и периодически во время лечения в зависимости от клинической картины у всех пациентов должен контролироваться уровень печеночных ферментов.

Лечение росиглитазоном не начинают при повышении активности печеночных ферментов в 2,5 раза превышающем верхнюю границу нормы (ВГН), или в случае наличия любого признака заболевания печени. При превышении ВГН более чем в 3 раза на фоне лечения необходимо как можно скорее произвести повторную оценку показателей. В том случае, если значения остаются превышающими ВГН в 3 раза, лечение росиглитазоном прекращают. В случае развития симптомов, позволяющих предположить нарушение функции печени, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, утомляемость, анорексия и/или потемнение мочи, необходимо оценить активность печеночных ферментов.

Решение о продолжении терапии росиглитазоном должно базироваться на клинической картине и данных лабораторных исследований. При появлении желтухи лечение росиглитазоном необходимо отменить.

Пациенты с нарушением функции почек. При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. В отношении применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью данных недостаточно, поэтому препарат следует применять с осторожностью.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И /ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Росиглитазон не оказывает влияния на работу, требующую повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. вождение автомобиля).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 4 мг и 8 мг.

По 14 таблеток в ПВХ/Al блистеры. По 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 7 таблеток в ПВХ/Al блистеры. Один блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. «Глаксо Вэлком С.А.», Испания / Glaxo Wellcome S.A., Spain.

Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3,
09400 Aranda de Duero Burgos, Spain

или

2. «Глаксо Вэлком Продакшен», Франция / Glaxo Wellcome Production, France.

Террас 1, Рю Жозеф Кюне Зи до Терра, 53100, Майенн, Франция / Terras 1, Rue Joseph
Cugnot Zi Du Terras, 53100 Mayenne, France.

Держатель регистрационного удостоверения:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия.

Организация, принимающая претензии в РФ:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия. 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, корп. 3,
эт.5, Бизнес-Парк «Крылатские холмы».

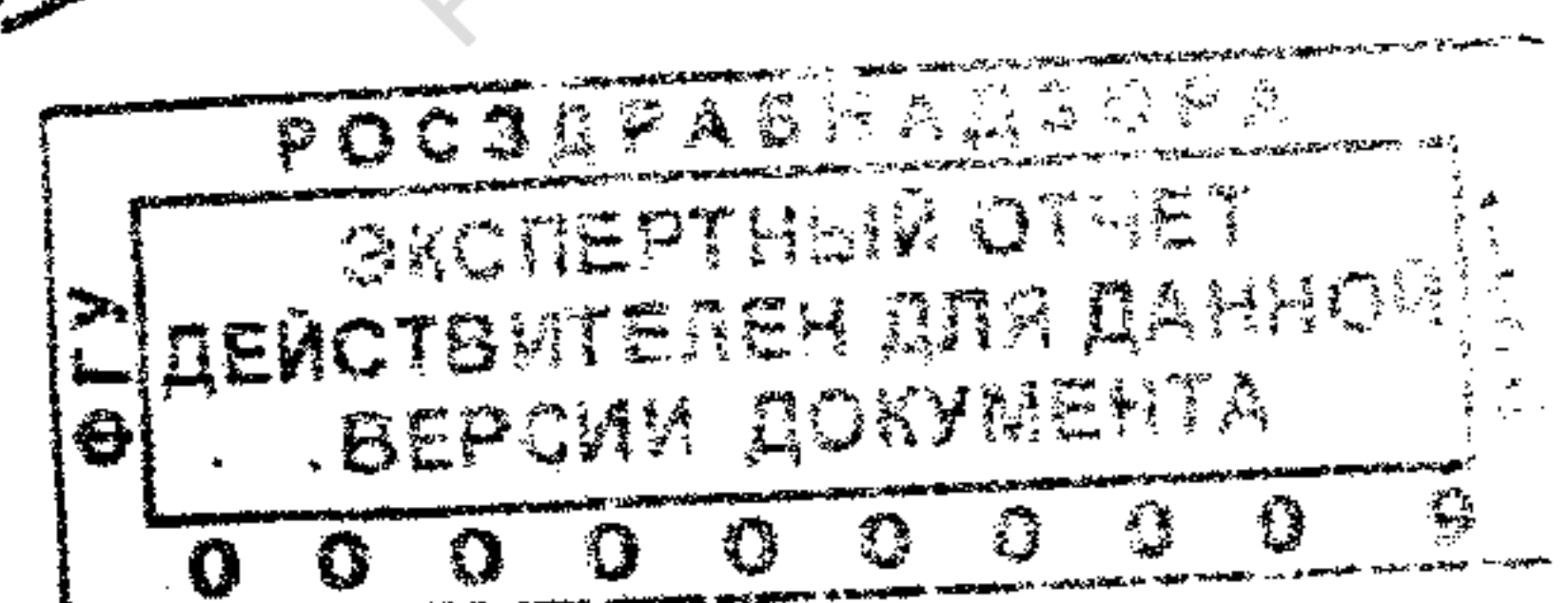
Тел. (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-04

Специалист отдела регуляторных отношений

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



У.Б. Шевенова



ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АВАНДИЯ / AVANDIA

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг, 8 мг

«Глаксо Вэллком С.А.», Испания

«Глаксо Вэллком Продакшен», Франция

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « » 29 04 13 20 г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|--|---|
| <p>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</p> <p><i>Женщины пременопаузального возраста с отсутствием овуляций</i></p> <p>При применении росиглитазона у женщин, находящихся в пременопаузе, отмечается гормональная неустойчивость, но никаких существенных неблагоприятных явлений, связанных с нарушениями менструального цикла, не наблюдается. В случае нарушения менструального цикла необходимо оценить возможный риск и ожидаемую пользу от продолжения лечения. Вследствие повышения чувствительности к инсулину терапия росиглитазоном у больных с инсулинорезистентностью</p> | <p>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</p> <p><i>Пациентки, находящиеся в пременопаузальном периоде с отсутствием овуляций</i></p> <p>При применении росиглитазона у женщин, находящихся в пременопаузе, отмечается гормональная неустойчивость, но никаких существенных неблагоприятных явлений, связанных с нарушениями менструального цикла, не наблюдается. В случае нарушения менструального цикла необходимо оценить возможный риск и ожидаемую пользу от продолжения лечения. Вследствие повышения чувствительности к инсулину терапия росиглитазоном у больных с</p> |

| Старая редакция | Новая редакция |
|--|--|
| <p>ановуляторным циклом в пременопаузе (например у пациенток с синдромом поликистозных яичников) может привести к возобновлению овуляции и риску возникновения беременности.</p> <p><i>Повышение концентрации общего холестерина</i> связано с увеличением как ЛПНП, так и ЛПВП, а отношение общего количества холестерина к ЛПВП не изменяется.</p> <p><i>Анемия</i></p> <p>Лечение росиглитазоном ассоциировалось с дозозависимым снижением концентрации гемоглобина. Пациенты с низким содержанием гемоглобина до начала терапии находятся в группе повышенного риска развития анемии на фоне лечения росиглитазоном.</p> <p><i>Задержка жидкости и сердечная недостаточность</i></p> <p>Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости в организме, которая может усугублять или способствовать развитию симптомов сердечной недостаточности. Росиглитазон может вызывать дозозависимую задержку жидкости в организме. Необходимо принимать во внимание возможное значение задержки жидкости в повышении массы тела. Все пациенты, в особенности получающие комбинированную терапию с инсулином или производными сульфонилмочевины, а также с риском</p> | <p>инсулинорезистентностью и ановуляторным циклом в пременопаузе (например у пациенток с синдромом поликистозных яичников) может привести к возобновлению овуляции и риску возникновения беременности.</p> <p><i>Повышение концентрации общего холестерина</i></p> <p>Повышение концентрации общего холестерина связано с увеличением как ЛПНП, так и ЛПВП, а отношение общего количества холестерина к ЛПВП не изменяется.</p> <p><i>Анемия</i></p> <p>Лечение росиглитазоном ассоциировалось с дозозависимым снижением концентрации гемоглобина. Пациенты с низким содержанием гемоглобина до начала терапии находятся в группе повышенного риска развития анемии на фоне лечения росиглитазоном.</p> <p><i>Задержка жидкости и сердечная недостаточность</i></p> <p>Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости в организме, которая может усугублять или способствовать развитию симптомов сердечной недостаточности. Росиглитазон может вызывать дозозависимую задержку жидкости в организме. Необходимо принимать во внимание возможное значение задержки жидкости в повышении массы тела. Все пациенты, в особенности</p> |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|--|
| <p>развития сердечной недостаточности, должны наблюдаться на предмет развития побочных реакций, связанных с задержкой жидкости, включая повышение массы тела и сердечную недостаточность. Повышенного внимания требуют пациенты, получающие комбинацию росиглитазона с метформином и инсулином. Росиглитазон необходимо отменить при ухудшении функции сердца. После начала терапии росиглитазоном и в период титрования дозы необходим тщательный врачебный контроль состояния пациента в отношении следующих симптомов и признаков сердечной недостаточности: быстрое и чрезмерное увеличение массы тела, одышка и/или отеки. При развитии симптомов сердечной недостаточности следует прекратить лечение росиглитазоном и назначить терапию в соответствии с действующими стандартами лечения сердечной недостаточности.</p> <p>Препарат противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью I-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе в анамнезе.</p> <p>Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) не включались в клинические исследования. Назначение росиглитазона, также как и других</p> | <p>получающие комбинированную терапию с инсулином или производными сульфонилмочевины, а также с риском развития сердечной недостаточности, должны наблюдаться на предмет развития побочных реакций, связанных с задержкой жидкости, включая повышение массы тела и сердечную недостаточность. Повышенного внимания требуют пациенты, получающие комбинацию росиглитазона с метформином и инсулином. Росиглитазон необходимо отменить при появлении признаков сердечной недостаточности. После начала терапии росиглитазоном и в период титрования дозы необходим тщательный врачебный контроль состояния пациента в отношении следующих симптомов и признаков сердечной недостаточности: быстрое и чрезмерное увеличение массы тела, одышка и/или отеки. При развитии симптомов сердечной недостаточности следует прекратить лечение росиглитазоном и назначить терапию в соответствии с действующими стандартами лечения сердечной недостаточности.</p> <p>Препарат противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью I-IV функционального класса по классификации NYHA (Нью-йоркская кардиологическая Ассоциация), в том числе в анамнезе.</p> |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| <p>пероральных гипогликемических препаратов, не рекомендуется при ОКС, особенно принимая во внимание повышение риска развития сердечной недостаточности при ОКС. В течение острой фазы необходимо отменить прием росиглитазона.</p> <p>О случаях развития сердечной недостаточности чаще сообщалось у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе, о случаях развития отеков и сердечной недостаточности также чаще сообщалось у пожилых пациентов и пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Принимая во внимание ограниченный опыт применения росиглитазона у пациентов старше 75 лет, следует соблюдать осторожность у пациентов этой возрастной категории.</p> | <p>Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) не включались в клинические исследования. Назначение росиглитазона, также как и других пероральных гипогликемических препаратов, не рекомендуется при ОКС, особенно принимая во внимание повышение риска развития сердечной недостаточности при ОКС. В течение острой фазы необходимо отменить прием росиглитазона.</p> <p>О случаях развития сердечной недостаточности чаще сообщалось у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе, о случаях развития отеков и сердечной недостаточности также чаще сообщалось у пожилых пациентов и пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Принимая во внимание ограниченный опыт применения росиглитазона у пациентов старше 75 лет, следует соблюдать осторожность у пациентов этой возрастной категории.</p> |
| <p><i>Ишемия миокарда</i></p> <p>Ретроспективный анализ 42 краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития ишемических событий при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (плацебо плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными гипогликемическими препаратами различий в частоте ишемических событий не отмечено. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена.</p> | <p><i>Ишемия миокарда</i></p> <p>Ретроспективный анализ 42 краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (плацебо плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными гипогликемическими</p> |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| <p>Увеличение риска развития ишемического поражения миокарда наблюдалось у пациентов, получавших терапию нитратами исходно или в течение клинического исследования по поводу установленной ИБС. Росиглитазон не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующую терапию нитратами.</p> <p>В настоящее время нет достоверных данных о снижении риска макроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при приеме пероральных гипогликемических препаратов, в том числе тиазолидиндионов.</p> <p>Так как у больных сахарным диабетом 2 типа повышается риск развития ИБС независимо от выбора перорального гипогликемического препарата, необходимо принимать соответствующие меры для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.</p> <p><i>Нарушение зрения</i></p> <p>Имеются редкие сообщения о развитии или ухудшении диабетического макулярного отека со снижением остроты зрения. У тех же пациентов часто сообщалось о развитии периферических отеков. В некоторых случаях подобные нарушения разрешались после отмены терапии. Следует иметь в виду возможность развития данного</p> | <p>препаратами различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений не отмечено. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена. Увеличение риска развития ишемического поражения миокарда наблюдалось у пациентов, получавших терапию нитратами исходно или в течение клинического исследования по поводу установленной ИБС. Росиглитазон не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующую терапию нитратами.</p> <p>В настоящее время нет достоверных данных о снижении риска макроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при приеме пероральных гипогликемических препаратов, в том числе тиазолидиндионов.</p> <p>Так как у больных сахарным диабетом 2 типа повышается риск развития ИБС независимо от выбора перорального гипогликемического препарата, необходимо принимать соответствующие меры для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.</p> <p><i>Нарушение зрения</i></p> <p>Имеются редкие сообщения о развитии или ухудшении диабетического макулярного отека со снижением остроты зрения. У тех же пациентов часто сообщалось о развитии периферических</p> |

| Старая редакция | Новая редакция |
|--|---|
| <p>осложнения при жалобах пациента на снижение остроты зрения.</p> <p><i>Гипогликемия</i></p> <p>Возможно развитие гипогликемии, связанной с сочетанным применением росиглитазона и производных сульфонилмочевины, в связи с чем может потребоваться снижение дозы сопутствующего препарата.</p> <p><i>Влияние на состояние костной ткани</i></p> <p>В долгосрочном исследовании было отмечено увеличение частоты переломов у пациентов, особенно у женщин, принимающих росиглитазон. Большинство зарегистрированных сообщений в группе росиглитазона касались переломов верхних конечностей и переломов дистальных отделов нижних конечностей. У женщин увеличение частоты переломов было зарегистрировано после первого года применения и последующего применения в течение длительного срока. При назначении росиглитазона, особенно женщинам, должно приниматься во внимание возможное увеличение риска переломов. Необходим мониторинг минеральной плотности костной ткани (МПК) и поддержание состояния кости в соответствии с принятыми стандартами терапии.</p> <p><i>Одновременное назначение с другими препаратами (см. также раздел «Взаимодействие с другими</i></p> | <p>отеков. В некоторых случаях подобные нарушения разрешались после отмены терапии. Следует иметь в виду возможность развития данного осложнения при жалобах пациента на снижение остроты зрения.</p> <p><i>Гипогликемия</i></p> <p>Возможно развитие гипогликемии, связанной с сочетанным применением росиглитазона и производных сульфонилмочевины, в связи с чем может потребоваться снижение дозы сопутствующего препарата.</p> <p><i>Влияние на состояние костной ткани</i></p> <p>В сравнительном исследовании гликемического контроля длительностью 4–6 лет («ADOPT»-«Исследование исходов прогрессирования диабета») с монотерапией пациентов, ранее не получавших лечения, которым был недавно поставлен диагноз сахарный диабет 2 типа, было отмечено повышение частоты переломов костей у женщин, принимавших росиглитазон.</p> <p>В течение периода 4–6 лет частота возникновения переломов у женщин, принимавших росиглитазон, составила 9,3 % (60/645) по сравнению с 3,5 % (21/605) у женщин, принимавших глибурид, и с 5,1 % (30/590) у женщин, принимавших метформин.</p> <p>Большинство зарегистрированных</p> |

| Старая редакция | Новая редакция |
|--|---|
| <p><i>лекарственными препаратами»)</i></p> <p>При одновременном назначении с ингибиторами или индукторами CYP2C8 могут потребоваться тщательный контроль содержания глюкозы крови и коррекция дозы росиглитазона.</p> <p><i>Мониторинг функции печени</i></p> <p>В ходе рутинной практики были зарегистрированы редкие сообщения о поражении печени. Данные по применению росиглитазона у пациентов с повышенной активностью «печеночных» ферментов (АЛТ в 2,5 раза выше значения верхнего предела нормы) ограничены. Таким образом, перед началом и периодически во время лечения в зависимости от клинической картины у всех пациентов должна контролироваться активность «печеночных» ферментов.</p> <p>Лечение росиглитазоном не начинают при повышении активности «печеночных» ферментов, в 2,5 раза превышающем верхнюю границу нормы (ВГН), или в случае наличия любого признака заболевания печени. При превышении ВГН более чем в 3 раза на фоне лечения необходимо как можно скорее произвести повторную оценку показателей. В том случае, если значения остаются превышающими ВГН в 3 раза, лечение росиглитазоном прекращают. В случае развития симптомов, позволяющих</p> | <p>сообщений в группе росиглитазона касались переломов верхних конечностей и переломов дистальных отделов нижних конечностей. Данные участки переломов отличаются от тех, которые обычно связаны с постменопаузальным остеопорозом (например, бедро или позвоночник).</p> <p>Другие исследования показывают, что такой риск также может существовать у мужчин. Тем не менее, риск переломов у женщин, очевидно, выше, чем у мужчин.</p> <p>У женщин увеличение частоты переломов было зарегистрировано после первого года применения и последующего применения в течение длительного срока. При назначении росиглитазона, особенно женщинам, должно приниматься во внимание возможное увеличение риска переломов. Необходим мониторинг минеральной плотности костной ткани (МПКТ).</p> <p>В нескольких исследованиях у мужчин и женщин, принимающих росиглитазон, были зарегистрированы случаи незначительного уменьшения МПКТ в позвоночнике и бедренной кости. Корреляции между изменениями МПКТ и риском переломов не установлено.</p> <p><i>Одновременное назначение с другими препаратами (см. также раздел «Взаимодействие с другими</i></p> |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| <p>предположить нарушение функции печени, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, утомляемость, анорексия и/или потемнение мочи, необходимо оценить активность «печеночных» ферментов.</p> <p>Решение о продолжении терапии росиглитазоном должно базироваться на клинической картине и данных лабораторных исследований. При появлении желтухи лечение росиглитазоном необходимо отменить.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. В отношении применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью данных недостаточно, поэтому препарат следует применять с осторожностью.</p> | <p>лекарственными препаратами») При одновременном назначении с ингибиторами или индукторами CYP2C8 могут потребоваться тщательный контроль содержания глюкозы в крови и коррекция дозы росиглитазона.</p> <p><i>Мониторинг функции печени</i></p> <p>В ходе рутинной практики были зарегистрированы редкие сообщения о поражении печени. Данные по применению росиглитазона у пациентов с повышенной активностью «печеночных» ферментов (АЛТ в 2,5 раза выше значения верхнего предела нормы) ограничены. Таким образом, перед началом и периодически во время лечения в зависимости от клинической картины у всех пациентов должна контролироваться активность «печеночных» ферментов.</p> <p>Лечение росиглитазоном не начинают при повышении активности «печеночных» ферментов, в 2,5 раза превышающем верхнюю границу нормы (ВГН), или в случае наличия любого признака заболевания печени. При превышении ВГН более чем в 3 раза на фоне лечения необходимо как можно скорее произвести повторную оценку показателей. В том случае, если значения остаются превышающими ВГН в 3 раза, лечение росиглитазоном прекращают. В случае развития симптомов, позволяющих предположить нарушение функции</p> |

| Старая редакция | Новая редакция |
|-----------------|--|
| | <p>печени, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, утомляемость, анорексия и/или потемнение мочи, необходимо оценить активность «печеночных» ферментов.</p> <p>Решение о продолжении терапии росиглитазоном должно базироваться на клинической картине и данных лабораторных исследований. При появлении желтухи лечение росиглитазоном необходимо отменить.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. В отношении применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью данных недостаточно, поэтому препарат следует применять с осторожностью.</p> |

Менеджер отдела
 регуляторных отношений
 ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Гришин И.И.

