# Авандамет

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Форма выпуска, описание и состав***

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** желтого цвета, овальные, с гравировкой "gsk" на одной стороне и "1/500" - на другой.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| росиглитазона* малеат | 1.33 мг, |
| в т.ч. росиглитазон | 1 мг |
| метформина гидрохлорид | 500 мг |

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал, гипромеллоза 3cP, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (для гранул росиглитазона); повидон 29-32, гипромеллоза 3cP, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат (для гранул метформина).

*Состав оболочки:* Opadry I желтый (гипромеллоза 6cP, титана диоксид, макрогол 400, железа оксид желтый).

14 шт. - блистеры (1) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (8) - коробки картонные.

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** розового цвета, овальные, с гравировкой "gsk" на одной стороне и "2/500" - на другой.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| росиглитазона* малеат | 2.65 мг, |
| в т.ч. росиглитазон | 2 мг |
| метформина гидрохлорид | 500 мг |

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал, гипромеллоза 3cP, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (для гранул росиглитазона); повидон 29-32, гипромеллоза 3cP, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат (для гранул метформина).

*Состав оболочки:* Opadry I розовый (гипромеллоза 6cP, титана диоксид, макрогол 400, железа оксид красный).

14 шт. - блистеры (1) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (8) - коробки картонные.

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** желтого цвета, овальные, с гравировкой "gsk" на одной стороне и "2/1000" - на другой.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| росиглитазона* малеат | 2.65 мг, |
| что соответствует содержанию росиглитазона | 2 мг |

| | |
|---|---|
| метформина гидрохлорид | 1000 мг |

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 3сР, карбоксиметилкрахмал натрия, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (для гранул розиглитазона); повидон 29-32, гипромеллоза 3сР, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат (для гранул метформина).

*Состав оболочки:* Opadry I желтый (гипромеллоза 6сР, титана диоксид, макрогол 400, железа оксид желтый).

14 шт. - блистеры (1) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (8) - коробки картонные.

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** розового цвета, овальные, с гравировкой "gsk" на одной стороне и "4/1000" - на другой.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| росиглитазона* малеат | 5.3 мг, |
| что соответствует содержанию росиглитазона | 4 мг |
| метформина гидрохлорид | 1000 мг |

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 3сР, карбоксиметилкрахмал натрия, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (для гранул розиглитазона); повидон 29-32, гипромеллоза 3сР, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат (для гранул метформина).
*Состав оболочки:* Opadry I розовый (гипромеллоза 6сР, титана диоксид, макрогол 400, железа оксид красный).

14 шт. - блистеры (1) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - коробки картонные.
14 шт. - блистеры (8) - коробки картонные.

* *непатентованное международное наименование, рекомендованное ВОЗ - розиглитазон.*

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Комбинированный гипогликемический препарат для перорального применения. В состав Авандамета входят два 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 агонист PPARγ (peroxisomal proliferator activated gamma) рецепторов ядра, относящийся к гипогликемическим препаратам из группы тиазолидиндионов. 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. Росиглитазон улучшает метаболический контроль посредством снижения глюкозы крови, циркулирующего инсулина и свободных жирных кислот.

Гипогликемическая активность росиглитазона продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на моделях сахарного диабета типа 2 у животных. Росиглитазон сохраняет функцию β-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 артериальной гипертензии. Росиглитазон не стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой и не вызывает гипогликемию у крыс и мышей.

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** является представителем класса бигуанидов, которые действуют в основном посредством уменьшения выработки эндогенной глюкозы в печени. Метформин снижает как базальную, так и постпрандиальную концентрации глюкозы в плазме. Он не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не вызывает гипогликемию. Известны 3 возможных механизма действия метформина: снижение выработки глюкозы в печени путем угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза; повышение чувствительности мышечной ткани к инсулину, увеличение потребления и утилизации глюкозы периферическими тканями; задержка абсорбции глюкозы из кишечника.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, активизируя фермент гликогенсинтазу. Он усиливает активность всех типов трансмембранных переносчиков глюкозы. У людей, независимо от своего действия на гликемию, метформин улучшает липидный метаболизм. При применении метформина в терапевтических дозах в

среднесрочных и долгосрочных клинических исследованиях показано, что метформин снижает концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и ТГ.

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

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

**Авандамет**

Исследование биоэквивалентности Авандамета (4 мг/500 мг) показало, что оба компонента препарата, росиглитазон и метформин, были биоэквивалентны таблеткам росиглитазона малеата по 4 мг и таблеткам метформина гидрохлорида по 500 мг при их одновременном применении. Это исследование продемонстрировало также пропорциональность доз росиглитазона в комбинированном препарате 1 мг/500 мг и 4 мг/500 мг.

Прием пищи не изменяет AUC росиглитазона и метформина. Вместе с тем, одновременный прием пищи приводит к снижению $C_{max}$ росиглитазона - 209 нг/мл, по сравнению с 270 нг/мл, и снижению $C_{max}$ метформина - 762 нг/мл, по сравнению с 909 нг/мл; и увеличению $T_{max}$ росиглитазона - 2.56 ч по сравнению с 0.98 ч и метформина - 3.96 ч, по сравнению с 3 ч.

**Росиглитазон**

После приема внутрь росиглитазона в дозах 4 мг или 8 мг абсолютная биодоступность росиглитазона 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, поэтому росиглитазон можно принимать независимо от приема пищи. Увеличение pH желудочного содержимого не влияет на абсорбцию росиглитазона.

**Метформин**

После приема внутрь метформина $T_{max}$ составляет около 2.5 ч, при дозах 500 мг или 850 мг абсолютная биодоступность у здоровых людей равна примерно 50-60%. Всасывание метформина является насыщаемым и неполным. После приема внутрь неабсорбировавшаяся фракция, обнаруживаемая в кале, составляла 20-30% дозы.

Предполагается, что всасывание метформина носит нелинейный характер. При применении метформина в обычных дозах и обычного режима дозирования $C_{ss}$ в плазме достигаются в течение 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 в максимальных дозах.

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

*Распределение*

**Росиглитазон**

$V_d$ росиглитазона составляет около 14 л, а общий плазменный клиренс - 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 1-2 раза/сут.

**Метформин**

Связывание метформина с белками плазмы ничтожно мало. Метформин проникает в эритроциты. $C_{max}$ в крови ниже, чем $C_{max}$ в плазме и достигается примерно за то же время. Эритроциты, скорее всего, являются вторичным компартментом распределения.

Средний $V_d$ варьирует 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 изоферментом CYP2C8 и в гораздо меньшей степени - изоферментом CYP2C9.

В условиях in vitro росиглитазон не оказывает значимого ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A и CYP4A , поэтому маловероятно, что in vivo он будет вступать в клинически значимые метаболические взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются этими изоферментами системы цитохрома P450. In vitro росиглитазон умеренно ингибирует CYP2C8 (ингибирующая концентрация - 18 мкмоль) и слабо ингибирует CYP2C9 (ингибирующая концентрация - 50 мкмоль). Исследование взаимодействия росиглитазона с варфарином in vivo показало, что росиглитазон не взаимодействует с субстратами 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 его конечный $T_{1/2}$ составляет примерно 3-4 ч. В настоящее время нет данных о неожиданной кумуляции росиглитазона при его приеме 1-2 раза/ сут. Около 2/3 принятой внутрь дозы росиглитазона выводится почками, приблизительно 25% выводится через кишечник. В неизмененном виде росиглитазон не обнаружен ни в моче, ни в кале. Конечный $T_{1/2}$ метаболитов составляет около 130 ч, что свидетельствует об очень медленном их выведении. 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 в неизмененном виде почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Почечный клиренс метформина составляет более 400 мл/мин. После приема внутрь конечный $T_{1/2}$ метформина составляет примерно 6.5 ч.

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Не было отмечено значительных различий в фармакокинетике росиглитазона в зависимости от пола, возраста.

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

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

У пациентов с нарушениями функции почек почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК, и, следовательно, увеличивается $T_{1/2}$ , в результате этого повышаются концентрации метформина в плазме.

## Показания к применению:

Сахарный диабет типа 2:

— для гликемического контроля при неэффективности диетотерапии или монотерапии производными тиазолидиндиона или метформином, или при предшествующей комбинированной терапии тиазолидиндионом и метформином (двухкомпонентная терапия);

— для гликемического контроля в комбинации с производными сульфонилмочевины (трехкомпонентная терапия).

## Относится к болезням:

- ТИА

## Противопоказания:

— сердечная недостаточность (I-IV функциональные классы по классификации NYHA);

— острые или хронические заболевания, приводящие к гипоксии тканей (например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок);

— печеночная недостаточность;

— алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;

— диабетический кетоацидоз;

— диабетическая прекома;

— почечная недостаточность (содержание сывороточного креатинина более 135 мкмоль/л у мужчин и более 100 мкмоль/л у женщин и/или КК менее 70 мл/мин);

— острые состояния с риском развития почечной недостаточности (дегидратация, тяжелые инфекции, шок);

— внутрисосудистое введение йодосодержащих рентгеноконтрастных средств;

— одновременное введение инсулина;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

## Способ применения и дозы:

Препарат назначают **взрослым.**

Режим дозирования подбирают и устанавливают индивидуально.

Авандамет можно принимать независимо от приема пищи. Прием Авандамета во время или после приема пищи уменьшает нежелательные реакции со стороны пищеварительной системы, обусловленные метформином.

Рекомендуемая начальная доза для **взрослых** комбинации росиглитазон/метформин составляет 4 мг/1000 мг. Суточная доза комбинации росиглитазон/метформин может быть увеличена для поддержания индивидуального контроля гликемии. Дозу следует повышать постепенно до максимальной - 8 мг росиглитазона/2000 мг метформина в сут.

Медленное повышение дозы может ослабить нежелательные реакции со стороны пищеварительной системы (вызываемые в основном метформином). Дозу следует увеличивать с шагом 4 мг/сут для росиглитазона и/или 500 мг/сут 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 активность и длительность действия предыдущих препаратов.

При переходе от терапии росиглитазон+метформин в виде монопрепаратов к лечению Авандаметом начальная доза комбинации росиглитазона и метформина должна быть основана на уже принимаемых дозах росиглитазона и метформина.

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

У **пациентов пожилого возраста** начальную и поддерживающую дозы Авандамета следует адекватно скорректировать, учитывая вероятное снижение функции почек. Любую коррекцию дозы следует проводить в зависимости от функции почек, которую следует постоянно контролировать.

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

У пациентов, получающих Авандамет в комбинации с сульфонилмочевиной, начальная доза росиглитазона при приеме Авандамета должна составлять 4 мг/сут. Повышение дозы росиглитазона до 8 мг/сут следует предпринимать с осторожностью после оценки риска развития побочных реакций, связанных с задержкой жидкости в организме.

## Побочное действие:

Частота побочных реакций представлена в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), иногда (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

**Комбинация росиглитазон + метформин**

Нежелательные реакции, возникающие при приеме препарата Авандамет, могут быть обусловлены обоими активными компонентами, входящими в состав препарата.

**Росиглитазон**

Категории частоты определены в сравнении с частотой возникновения нежелательных реакций при лечении плацебо или препарата сравнения, а не абсолютных значений для тех нежелательных реакций, которые могут быть связаны с росиглитазоном. Для дозозависимых нежелательных реакций категории частоты отражают максимальную дозу росиглитазона. Категории частоты не учитывают другие факторы, включая различия в продолжительности исследований, предшествующее состояние и исходные характеристики пациентов. Категории частоты нежелательных реакций определены на основе клинических исследований и могут не отражать частоты нежелательных реакций в обычной клинической практике.

***Данные, полученные в клинических исследованиях***

Р - росиглитазон, М - метформин, С - сульфонилмочевина

| **Побочное действие** | **Р** | **Р + М** | **Р +С** | **Р + С + М** |
|---|---|---|---|---|
| *Со стороны системы кроветворения* | | | | |
| Анемия | часто | часто | часто | часто |
| Лейкопения | | | часто | |
| Тромбоцитопения | | | часто | |
| Гранулоцитопения | | | | часто |
| Анемия от легкой до умеренной степени тяжести, часто является дозозависимой | | | | |
| *Со стороны обмена веществ* | | | | |
| Гиперхолестеринемия | часто | часто | часто | часто |
| Гиперглицеридемия | часто | | часто | |
| Гиперлипидемия | часто | часто | часто | часто |
| Увеличение массы тела | часто | часто | часто | часто |
| Повышение аппетита | часто | | иногда | |
| Гипогликемия | | часто | очень часто | очень часто |
| При гиперхолестеринемии общий холестерин повышался одновременно с увеличением ЛПВП и ЛПНП, соотношение холестерин/ЛПВП оставалось неизменным.<br>Увеличение массы тела является дозозависимым и возможно связано с задержкой жидкости и накоплением жировых отложений.<br>Гипогликемия слабой или умеренной степени, в основном является дозозависимой. | | | | |
| *Со стороны ЦНС* | | | | |
| Головокружение | | часто | часто | |
| Головная боль | | | | часто |
| *Со стороны сердечно-сосудистой системы* | | | | |
| Сердечная недостаточность/отек легких | | | часто | часто |
| Ишемия миокарда | часто | часто | часто | часто |
| Увеличение числа случаев развития сердечной недостаточности наблюдалось при присоединении росиглитазона к терапии, основанной на сульфонилмочевине или инсулине. 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 способности росиглитазона повышать риск развития ишемии миокарда недостаточны. Ретроспективный анализ в основном коротких клинических исследований с плацебо, но не с препаратом сравнения, говорит о связи между приемом росиглитазона и риском развития ишемии миокарда. Эти данные не подтверждены длительными клиническими исследованиями с препаратами сравнения (метформином и/или сульфонилмочевиной), а связь между росиглитазоном и риском развития ишемии не установлена. Повышенный риск развития ишемического поражения миокарда наблюдался у пациентов, находившихся во время клинических исследований на базисной терапии нитратами. | | | | |
| *Со стороны пищеварительной системы* | | | | |
| Запоры (легкие или умеренные) | часто | часто | часто | часто |
| *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 от легкой до умеренной степени тяжести, часто дозозависимы. | | | | |

***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 пациентами, не имеющими диабета.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко отмечались сообщения о нарушениях функции печени, сопровождающихся повышением концентраций печеночных ферментов, однако причинно-следственная связь между лечением росиглитазоном и дисфункцией печени не установлена.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко - ангионевротический отек, крапивница, сыпь, кожный зуд.

*Со стороны органа зрения:* очень редко - макулярный отек.

**Метформин**

***Данные клинических исследований и постмаркетингового периода***

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - диспептические явления (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, анорексия). В основном развиваются при назначении препарата в высоких дозах и в начале лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно. Часто - металлический привкус во рту.

*Дерматологические реакции:* очень редко - эритема (отмечалась у пациентов с гиперчувствительностью и была, в основном, легкой степени).

*Прочие:* очень редко - лактацидоз, дефицит витамина $B_{12}$.

## Передозировка:

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

*Симптомы:* передозировка метформина (или сопутствующие факторы риска лактацидоза) могут приводить к развитию лактацидоза.

*Лечение:* лактацидоз является неотложным медицинским состоянием и требует лечения в условиях стационара. Рекомендуется проводить поддерживающую терапию, контролируя клиническое состояние пациента. Для выведения из организма лактата и метформина следует использовать гемодиализ, однако росиглитазон не удаляется посредством гемодиализа (вследствие высокой степени связывания с белками).

## Применение при беременности и кормлении грудью:

В настоящее время нет достаточных данных по применению препарата у беременных женщин. Сообщалось о способности росиглитазона проникать через плаценту у человека и обнаруживаться в тканях плода. В течение беременности женщинам с сахарным диабетом обычно рекомендуется назначать инсулин. Беременным женщинам Авандамет можно назначать только в том случае, когда ожидаемая польза для пациентки превышает потенциальный риск для плода.

В настоящий момент нет достаточных данных о применении Авандамета у кормящих женщин. Неизвестно проникает ли Авндамет в грудное молоко. Кормящим женщинам, страдающим сахарным диабетом, обычно рекомендуется назначать инсулин. Авандамет кормящим женщинам можно назначать только в том случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для ребенка.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

**Росиглитазон**

Гемфиброзил (ингибитор CYP2C8) в дозе 600 мг 2 раза/сут увеличивал $C_{ss}$ росиглитазона в 2 раза. Такое повышение концентрации 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 CYP2C8) в дозе 600 мг/сут снижал концентрацию росиглитазона на 65%. 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 увеличивает $C_{max}$ и AUC метотрексата на 18% (90% CI: 11% - 26%) и 15% (90% CI: 8% - 23%), соответственно, по сравнению с такой же дозой метотрексата в отсутствии 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 CYP2C9).

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 (этинилэстрадиол и норэтистерон) при одновременном применении, что подтверждает низкую вероятность взаимодействия росиглитазона с препаратами, которые метаболизируются при участии CYP3A4.

**Метформин**

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

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

В/в введение рентгеноконтрастных препаратов содержащих йод, может приводить к развитию почечной недостаточности, результатом которой может быть кумуляция метформина и развитие лактацидоза (применение метформина следует отменить до начала рентгенографии, возможно возобновление приема метформина не менее чем через 48 ч после проведения рентгенографии и положительной повторной оценки функции почек).

*Препараты, при применении которых требуется особая осторожность*

ГКС (системные и для местного применения), агонисты $\beta_2$-адренорецепторов, диуретики могут вызывать гипергликемию, поэтому при необходимости одновременного применения с Авандаметом требуется более частый контроль концентрации глюкозы крови, особенно в начале лечения; может потребоваться коррекция дозы Авандамета, в т.ч. при отмене препаратов.

Ингибиторы АПФ могут уменьшать уровень глюкозы крови. При необходимости одновременного применения или отмены препаратов следует адекватно скорректировать дозу Авандамета.

## Особые указания и меры предосторожности:

Комбинация росиглитазон+метформин, в т.ч. Авандамет, эффективна только при сохранении продукции эндогенного инсулина, поэтому препарат не следует назначать для лечения больных сахарным диабетом типа 1.

Вследствие повышения чувствительности к инсулину лечение комбинацией росиглитазон+метформин женщин в пременопаузе 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.

Вследствие кумуляции метформина в редких случаях возникает серьезное метаболическое осложнение - лактацидоз, 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 лактацидоза, например, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, нарушения функции печени (в т.ч. печеночная недостаточность) и любые заболевания, сопровождающиеся тканевой гипоксией. При подозрении на лактацидоз необходимо отменить Авандамет и немедленно госпитализировать пациента.

Имеются ограниченные данные о лечении росиглитазоном пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени. 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, пациентам пожилого возраста, или больным, состояние которых может сопровождаться снижением функции 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.

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 лактацидоза, связанного с метформином, комбинацию росиглитазона с метформином не рекомендуется назначать пациентам с нарушениями функции печени.

Производные тиазолидиндиона, в т.ч. росиглитазон, могут вызывать или ухудшать течение хронической 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, отеки. При развитии симптомов сердечной недостаточности следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены Авандамета и назначить терапию в соответствии с действующими стандартами лечения сердечной недостаточности. Не рекомендуется использование комбинации росиглитазон+метформин у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Препарат противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью I-IV функционального класса по классификации NYHA.

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) не включались в клинические исследования. Так как при развитии острого коронарного синдрома повышается риск развития сердечной недостаточности, не рекомендуется применять росиглитазон у пациентов с ОКС. Данные о способности росиглитазона повышать риск развития ишемии миокарда недостаточны. Ретроспективный анализ в основном коротких клинических исследований с плацебо, но не с препаратом сравнения, говорит о связи между приемом росиглитазона и риском развития ишемии миокарда. Эти данные не подтверждены длительными клиническими исследованиями с препаратами сравнения (метформином и/или сульфонилмочевиной), а связь между росиглитазоном и риском развития ишемии не установлена. Повышенный риск развития ишемического поражения миокарда наблюдался у пациентов, находившихся во время клинических исследований на базисной терапии нитратами.

Также нет достоверных данных о влиянии приема пероральных гипогликемических препаратов, в т.ч. группы тиазолидиндионов на состояние крупных сосудов у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

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.

Пациенты, получающие Авандамет в трехкомпонентной комбинации с сульфонилмочевиной, могут находиться в группе риска развития дозозависимой гипогликемии. Возможно, потребуется снижение дозы одновременно принимаемого препарата.

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

В/в введение йодосодержащих контрастных средств в рентгенологических исследованиях может вызвать почечную недостаточность. Учитывая это, Авандамет как препарат, содержащий метформин, следует отменить до контрастного рентгенологического исследования или во время него, возобновить прием можно только после подтверждения нормальной функции почек.

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 случаев на 100 пациентов-лет) по сравнению с группами метформина (5.1%; 1.5 случая на 100 пациентов-лет) и глибурида/глибенкламида (3.5%; 1.3 случая на 100 пациентов-лет). Большинство зарегистрированных сообщений в группе росиглитазона касалось перелома предплечья, кисти и стопы. Возможное увеличение риска переломов следует принимать во внимание при назначении росиглитазона, особенно женщинам. Необходим мониторинг состояния костной ткани и поддержания здоровья кости в соответствии с принятыми стандартами терапии.

При одновременном назначении с ингибиторами или индукторами CYP2C8 и при одновременном применении катионных препаратов, выводимых путем почечной клубочковой секреции, требуется тщательный контроль глюкозы крови и коррекция дозы росиглитазона или метформина.

*Использование в педиатрии*

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

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Росиглитазон и метформин не влияют на способность к вождению автотранспорта и к работе с механизмами.

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

## Срок годности:

2 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Avandamet