

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
АВАНДІА™
(AVANDIA™)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: rosiglitazone; (±)-5-[[4-[2-(метил-2-піридиніламіно)стокси]-2,4-тіазолідиндіон (Z)-2-бутендіоат (1:1);

основні фізико-хімічні властивості: п'ятикутні, вкриті оболонкою оранжеві таблетки з відбитком GSK на одному боці і 4 – на іншому;

склад: 1 таблетка містить розиглітазону 4 мг у формі розиглітазону малеату;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят, гідроксипропілметилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, магнію стеарат, плівка Opadry (оранжева OY-L-23028).

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Пероральні цукрознижувальні засоби.

Код АТС A10BG02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Діюча речовина препарату розиглітазон є селективним і потужним агоністом ядерних рецепторів PPAR γ (активатор пероксисомальної проліферації гамма) і представником класу тіазолідиндіонів серед протидіабетичних засобів. Препарат поліпшує глікемічний контроль (регуляцію рівня глюкози) шляхом підвищення чутливості до інсуліну ключових ділянок інсулінової резистентності у жировій тканині, скелетній мускулатурі та печінці. Відомо, що розвиток резистентності до інсуліну відіграє провідну роль у патогенезі діабету II типу. Таким чином, розиглітазон поліпшує метаболічний контроль шляхом зниження рівня глюкози в крові, а також зниження концентрації циркулюючого інсуліну та вільних жирних кислот.

Внаслідок різних, але взаємодоповнюючих механізмів дії, комбінована терапія розиглітазоном із сульфанілсечовиною або метформіном призводить до синергічного ефекту поліпшення глікемічного контролю у хворих на діабет II типу.

Експериментально встановлено: розиглітазон зберігає функцію β -клітин, про що свідчить збільшення маси панкреатичних островців і вмісту в них інсуліну, а також запобігає розвитку гіперглікемії.

Розиглітазон також суттєво затримує розвиток ниркових порушень і систолічної гіпертензії.

Відповідно до механізму дії розиглітазону, поліпшення глікемічного контролю поєднується із клінічно значущим зменшенням рівня інсуліну в плазмі. При цьому також знижуються рівні прекурсорів інсуліну, які розглядаються як фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Ключовим наслідком лікування Авандією є також значне зниження рівня вільних жирних кислот.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Абсолютна біодоступність розиглітазону при пероральному прийомі 4 мг і 8 мг становить приблизно 99%. Пік концентрації розиглітазону в плазмі досягається через годину після прийому дози. В діапазоні терапевтичних доз плазмові концентрації є приблизно пропорційними дозам. Прийом препарату разом із їжею не спричинює зміни значень AUC (площа під кривою „концентрація-час”), хоча спостерігається незначне зниження C_{max} (приблизно на 20-28%) і збільшення часу його досягнення T_{max} до 1,7 год порівняно з прийомом натщесерце. Ці невеликі зміни не є клінічно значущими і не потребують узгодження прийому розиглітазону з часом приймання їжі. Абсорбція розиглітазону не порушується при підвищенні pH шлункового соку.

Розподіл. Об'єм розподілу у здорових добровольців становить приблизно 14 літрів і загальний плазмовий кліренс – 3 л/год. Зв'язування з білками крові – високе (близько 99,8%) і не залежить від концентрації розиглітазону у плазмі крові. При прийомі препарату 1-2 рази на добу розиглітазон не акумулює.

Метаболізм. Розиглітазон піддається інтенсивному метаболізму переважно шляхом N-деметилування і гідроксилювання з подальшою кон'югацією із сульфатом і глюкуроновою кислотою. Метаболіти розиглітазону не мають клінічно значущої активності.

У дослідженнях *in vitro* показано, що розиглітазон головним чином метаболізується за участі ізоферменту CYP2C8 системи цитохрому P₄₅₀, незначною мірою – за участі CYP2C9.

Оскільки при застосуванні розиглітазону не виникає суттєвого інгібування *in vitro* ізоферментів CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A або 4A, малоймовірна взаємодія з препаратами, метаболізм яких здійснюється за участі зазначених ізоферментів.

In vitro розиглітазон помірно інгібує ізофермент CYP2C8 і малою мірою – CYP2C9. У дослідженні *in vivo* з варфарином було показано, що розиглітазон не взаємодіє із субстратами CYP2C9.

Виведення. Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 3–4 год, загальний кліренс – близько 3 л /год. Виводиться у вигляді метаболітів, головним чином нирками – приблизно 2/3 прийнятої дози, з калом – близько 25%.

Спеціальні групи пацієнтів. Не спостерігалось відмінностей фармакокінетики препарату залежно від статі, а також у дорослих пацієнтів і хворих літнього віку.

Діти. За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, істотних відмінностей у фармакокінетиці дітей і дорослих виявлено не було.

Печінкова недостатність. У хворих з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки максимальна концентрація препарату в плазмі та AUC підвищувались у 2-3 рази, що відповідно було зумовлено зменшенням ступеня зв'язування з білками крові і зменшенням кліренсу розиглітазону.

Ниркова недостатність. Клінічно значущі відмінності фармакокінетики препарату у пацієнтів із захворюваннями нирок або при нирковій недостатності у термінальній стадії, що знаходились на гемодіалізі, відсутні.

Показання для застосування.

Лікування цукрового діабету II типу (інсуліннезалежний цукровий діабет):

- як монотерапія у хворих, де неможливо досягти адекватного контролю шляхом відповідної дієти або фізичних навантажень;
- як подвійна терапія у комбінації із сульфонілсечовиною або метформіном для поліпшення глікемічного контролю;
- як потрійна терапія у комбінації з метформіном разом із сульфонілсечовиною для поліпшення глікемічного контролю.
- комбінація з інсуліном можлива коли пацієнт вже застосовує розиглітазон як монотерапію або сумісно з метформіном.

Спосіб застосування та дози.

Терапія препаратом повинна бути індивідуалізована для кожного пацієнта.

Авандія може призначатись разом з їжею або без неї.

Дорослі

Рекомендована стартова доза Авандії становить 4 мг (1 таблетка) на добу. Якщо пацієнт потребує посилення глікемічного контролю після 6 – 8 тижнів лікування, ця добова доза може бути підвищена до 8 мг на день. Коригування дози розиглітазону може знадобитись, коли препарат приймається з деякими іншими препаратами (Див. розділи „Особливості застосування” і „Взаємодія з іншими лікарськими засобами”). Препарат може прийматись один або два рази на день.

Прийом препарату для лікування хворих при застосуванні разом з сульфонілсечовиною

У пацієнтів при застосуванні у комбінації із сульфонілсечовиною початковою дозою розиглітазону повинно бути 4 мг на добу. Збільшення дози до 8 мг на добу слід проводити з обережністю після відповідного клінічного обстеження для оцінки ризику виникнення у хворого побічної дії, пов'язаної із затримкою рідини в організмі.

Додаткове призначення інсуліну хворим, які вже лікуються розиглітазоном

Пацієнтам, які вже лікуються розиглітазоном, інсулін у якості додаткової терапії повинен призначатись обережно шляхом титрації с наступною належною клінічною оцінкою ризику виникнення у пацієнта побічної дії, пов'язаної з затримкою рідини та іншими серцевосудинними подіями (див. „Особливості застосування”).

Розиглітазон не рекомендується у якості додаткової терапії хворим, які вже знаходяться на лікуванні інсуліном.

Діти

Відносно лікування дітей від 10 до 18 років розиглітазоном у комбінації з іншими протидіабетичними препаратами наявних даних немає, однак існують обмежені дані про застосування розиглітазону як монотерапії у хворих дітей, які ще не лікувались протидіабетичними препаратами. Коригування дози для лікування цих дітей не потрібно. Застосовувати Авандію для лікування дітей до 10 років не рекомендується.

Хворі літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Ниркова недостатність

Для лікування хворих з легкою або помірною нирковою недостатністю коректувати дозу не треба.

Оскільки для лікування хворих з тяжкою нирковою недостатністю існують обмежені дані, у цієї групи хворих розиглітазон слід застосовувати з обережністю.

Печінкова недостатність

Для хворих з легкою печінковою недостатністю (за шкалою Чайлд-П'юдж клас А, 6 балів і менше) коректувати дозу не потрібно. Для лікування хворих з помірною або тяжкою печінковою недостатністю (за шкалою Чайлд-П'юдж клас В/С, 6 балів і більше) розиглітазон застосовувати не рекомендується.

Побічна дія.

Наведена нижче побічна дія класифікована за органами і системами та за частотою виникнення як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), не часто ($\geq 1/1\,000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ та $< 1/1\,000$) та дуже рідко ($< 1/10\,000$), включаючи поодинокі випадки.

Дані клінічних досліджень.

Загальні розлади

Часто: набряк.

Набряк мав загалом дозозалежний характер, був легким або помірним за своєю природою та частіше спостерігався при застосуванні розиглітазону в комбінації з сульфанілсечовиною або інсуліном.

Кров і лімфатична система

Часто: анемія.

Анемія мала загалом дозозалежний характер і була легкою та помірною за своїм характером.

Метаболізм та розлади травлення

Часто: гіперхолістеринемія.

Збільшення загального рівня холестерину спостерігається за рахунок як ліпопротеїнів високої щільності, так і ліпопротеїнів низької щільності, співвідношення рівня загального холестерину і ліпопротеїнів високої щільності залишалось незмінним протягом шести тижнів дослідження.

Часто: збільшення маси тіла.

Збільшення маси тіла мало загалом дозозалежний характер. Механізм збільшення маси тіла не з'ясований, але можливо він пов'язаний із затримкою рідини в організмі та акумуляцією жиру.

Часто: гіпоглікемія.

Гіпоглікемія була загалом легкою або помірною за природою та мала дозозалежний характер, якщо розиглітазон застосовувався у комбінації із сульфонілсечовиною або інсуліном. У пацієнтів, які отримують розиглітазон у комбінації з інсуліном або пероральними гіпоглікемічними засобами, існує ризик розвитку гіпоглікемії, тому може виникнути потреба зменшити дозу супутнього препарату.

Не часто: підвищення апетиту.

Серцево-судинна система

Часто: застійна серцева недостатність/набряк легенів.

При застосуванні розиглітазону (у дозі як 4 мг, так і 8 мг на добу) у комбінації із сульфонілсечовиною або інсуліном збільшується частота випадків серцевої недостатності. Хоча існують лише окремі випадки на підтвердження дозозалежності цього явища, частота виникнення серцевої недостатності вища у хворих, які лікуються розиглітазоном у дозі 8 мг, порівняно з такою у хворих, які лікуються розиглітазоном у дозі 4 мг (загальна добова доза).

Часто: реакції, що типово пов'язані із серцевою ішемією.

Незначна кількість реакцій, типово пов'язаних із серцевою ішемією, спостерігалася при застосуванні розиглітазону разом з інсуліном, і ці реакції відбувалися з більш високою частотою при застосуванні комбінації (2,77 %) порівняно з реакціями при застосуванні тільки одного інсуліну (1,36 %).

За даними ретроспективного аналізу сукупності клінічних досліджень загальна частота реакцій, що типово пов'язані з серцевою ішемією була вищою при застосуванні режиму лікування, що містить розиглітазон (1,99 %) порівняно з препаратами порівняння (1,51 %). Ризик співвідношення 1,31 (95 % довірчий інтервал 1.01 – 1.70).

За даними великого дослідження по спостереженню за хворими, які мали рівноцінні вихідні дані, частота складного кінцевого показника „інфаркт міокарда та коронарна реваскуляризація” була 1,75 випадків на 100 осіб на рік при застосуванні режимів лікування, що містять розиглітазон и 1,76 випадків на 100 осіб на рік при застосуванні режимів лікування, що містять інші антидіабетичні препарати. Ризик співвідношення 0,93 (95 % довірчий інтервал 1.01 – 1.70).

Причинний взаємозв'язок між випадками серцево-судинної ішемії і застосуванням розиглітазону не був установлений.

Гастроентерологічна система

Не часто: запори.

Кістково-м'язова система, сполучні тканини та кісткові порушення

Часто: переломи кісток.

Більшість переломів, про які повідомлялось при лікуванні жінок розиглітазоном, стосувалось верхньої кінцівки, руки або стопи (див. розділ „Особливості застосування”).

Постліцензійні дані

Категорія частоти виникнення побічної дії визначалась, базуючись на частоті повідомлень про побічну дію під час постліцензійного застосування препарату незалежно від дози або супутньої антидіабетичної терапії.

Імунна система

Дуже рідко: анафілактична реакція

Серцево-судинна система

Рідко: застійна серцева недостатність/набряк легенів.

При застосуванні розиглітазону у вигляді монотерапії та в комбінації з іншими антидіабетичними засобами постліцензійні повідомлення були поодинокими. Є загальновідомим фактом, що ризик розвитку серцевої недостатності збільшується головним чином у хворих на діабет порівняно з хворими, які не хворіють на діабет.

Гепатобіліарна система

Рідко: печінкова дисфункція, первинною ознакою якої є збільшення рівня печінкових ферментів.

Причинний взаємозв'язок з розиглітазоном не встановлений. Порушення рівня печінкових ферментів є звичайним явищем у хворих на діабет. За даними великої клінічної програми (4 327 хворих, які лікувались розиглітазоном), частота підвищення рівня АЛТ більше ніж у три рази порівняно з верхньою межею норми, була такою ж, як у групі плацебо (0,2%), та меншою, ніж у групі активного порівняння (0,5% метформін/сульфонілсечовина). Частота виникнення всіх побічних дій з боку печінки та біліарної системи також була низькою та такою ж, як у групі плацебо (0,7%).

Шкіра та підшкірні розлади

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, висип, свербіж.

Розлади зору

Дуже рідко: макулярний набряк сітківки.

Протипоказання.

Препарат Авандія протипоказаний хворим з наявністю в анамнезі підвищеної чутливості до розиглітазону або допоміжних речовин у складі препарату.

Починати лікування Авандією (як і іншими тіазолідиндіонами) хворих з серцевою недостатністю класу III та IV NYHA протипоказано (див. „Особливості застосування”).

Передозування.

Стосовно передозування Авандії у людини існує обмежена кількість даних. У клінічних дослідженнях на добровольцях прийом Авандії одноразово перорально в дозі до 20 мг не спричинював будь-яких порушень.

У випадках передозування починати відповідну терапію слід, виходячи з клінічного стану певного хворого. Діюча речовина препарату Авандії (розиглітазон) інтенсивно зв'язується з білками і не виводиться шляхом гемодіалізу.

Особливості застосування.

Цукровий діабет I типу

Розиглітазон діє лише у присутності інсуліну і тому не повинен застосовуватись для лікування цукрового діабету I типу.

Діти

При призначенні розиглітазону для лікування дітей особливу увагу слід приділити правильності установки діагнозу цукрового діабету II типу.

Відносно лікування дітей до 10 років даних про застосування розиглітазону немає, тому призначати розиглітазон хворим цієї вікової групи не рекомендується.

Жінки з передменопаузальним ановуляторним синдромом

Внаслідок підвищення чутливості тканин до інсуліну при лікуванні Авандією жінок, резистентних до інсуліну, з передменопаузальним ановуляторним синдромом (наприклад у хворих із синдромом полікістозу яєчників) може відновитися процес овуляції і в результаті підвищитися ризик настання вагітності.

Хворі з порушенням функції нирок

Хворі зі слабкими та помірно вираженими проявами ниркової недостатності не потребують будь-якої корекції режиму дозування. Дані щодо хворих з тяжким ступенем ниркової недостатності є обмеженими, і тому слід з обережністю призначати Авандію цій категорії хворих.

Хворі з порушенням функції печінки

Для хворих із слабкими проявами порушень функції печінки (за шкалою Чайлд-П'юдж клас А, 6 балів і менше) не потрібна корекція режиму дозування. Виходячи з особливостей фармакокінетичного профілю (див. „Фармакокінетика”) та обмеженої кількості даних, прийом Авандії не рекомендований хворим з помірними та тяжкими порушеннями функції печінки (за шкалою Чайлд-П'юдж клас В/С, більше 6 балів).

Серцево-судинні захворювання

Розиглітазон, як і інші тiazолідиндіони, може спричиняти або загострювати застійну серцеву недостатність у деяких пацієнтів. Після початку застосування розиглітазону та після збільшення дози хворі повинні знаходитись під контролем для виявлення ознак і симптомів серцевої недостатності (включаючи швидке та надмірне збільшення маси тіла, задишку та/або набряки). У разі появи таких ознак і симптомів слід проводити лікування серцевої недостатності згідно з сучасними стандартами лікування цієї хвороби. Крім того, повинно бути розглянуте питання про відміну лікування або зменшення дози розиглітазона.

Розиглітазон не рекомендується для лікування пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю.

Починати лікування розиглітазоном хворих з встановленою серцевою недостатністю класу III та IV NYHA протипоказано (див. Протипоказання).

Розлади зору

За даними післяліцензійного спостереження, при застосуванні розиглітазону існує ймовірність розвитку або погіршення діабетичного макулярного набряку сітківки, що супроводжується погіршенням зору. Багато з цих хворих мають також периферичні набряки. У деяких випадках розлади зору минали або зір поліпшувався після припинення лікування препаратом. Лікар повинен мати на увазі можливість розвитку макулярного набряку сітківки, якщо у хворого виникли скарги на розлади зору.

Гіпоглікемія

У пацієнтів, які отримують розиглітазон у комбінації з інсуліном або сульфонілсечовиною, існує ризик розвитку гіпоглікемії, тому може виникнути потреба зменшити дозу супутнього препарату.

Стан кісткової тканини

За даними дослідження тривалістю від 4 до 6 років по визначенню глікемічного контролю при застосуванні монотерапії розиглітазоном для лікування хворих на щойно діагностований цукровий діабет II типу було помічено збільшення частоти виникнення переломів кісток у пацієнтів жіночої статі, які лікувались розиглітазоном (9,3%, 2,7 пацієнтів на 100 пацієнтороків) порівняно з тими, що лікувались метформіном (5,1%, 1,5 пацієнтів на 100 пацієнтороків) або глібурил/глібенкламідом (3,5%, 1,3 пацієнтів на 100 пацієнтороків). Більшість переломів, про які повідомлялось при лікуванні жінок розиглітазоном, стосувалось верхньої кінцівки, руки або стопи. При лікуванні пацієнтів розиглітазоном, особливо пацієнтів жіночої статі, слід зважувати на ризик виникнення переломів і приділяти увагу оцінці та підтримці належного стану кісткової тканини згідно існуючих стандартів лікування.

Застосування разом з іншими лікарськими засобами

При сумісному застосуванні розиглітазону разом з інгібіторами або індукторами CYP2C8 слід проводити глікемічний контроль і може знадобитись корекція дози розиглітазону.

Вагітність

Є повідомлення, що розиглітазон проникає крізь плаценту і може бути виявлений у тканинах плода. Немає достатніх даних застосування розиглітазону в період вагітності. В період вагітності звичайно рекомендується застосування інсуліну для лікування хворих на діабет. Розиглітазон у цей період може застосовуватись лише у випадку, коли потенційна користь буде більшою за потенційний ризик для плода.

Лактація

Немає достатніх даних застосування розиглітазону в період лактації. Невідомо, чи екскретується розиглітазон у грудне молоко. В період лактації звичайно рекомендується застосування інсуліну для лікування хворих на діабет. Розиглітазон у цей період може застосовуватись лише у випадку, коли потенційна користь буде більшою за потенційний ризик для дитини.

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами

Авандія не спричинює сонливості або седативного ефекту. Препарат не порушує здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У дослідженнях *in vitro* показано, що розиглітазон головним чином метаболізується за участі ізоферменту CYP2C8 системи цитохрому P₄₅₀ і невеликою мірою – за участі CYP2C9. Сумісне застосування розиглітазону та інгібіторів CYP2C8 (наприклад гемфіброзилу) збільшує концентрацію розиглітазону у плазмі крові. Оскільки існує потенційний ризик збільшення дозозалежних побічних реакцій, при сумісному застосуванні розиглітазону та інгібіторів CYP2C8 може знадобитись зменшення дози розиглітазону.

Сумісне застосування розиглітазону та індукторів CYP2C8 (наприклад рифампіцину) зменшує концентрацію розиглітазону у плазмі крові. Тому слід ретельно проводити глікемічний контроль і розглядати можливість зміни у протидіабетичному лікуванні при сумісному застосуванні розиглітазону і індукторів CYP2C8.

За клінічними даними, розиглітазон не має відповідного клінічного впливу на фармакокінетику S-варфарину (субстрату CYP2C9).

Авандія не впливає на фармакокінетичні параметри дигоксину та варфарину, а також на антикоагуляційну активність варфарину.

Авандія в терапевтичних дозах не виявляє клінічно значущих ефектів щодо зміни фармакокінетичних параметрів або фармакодинаміки інших пероральних антидіабетичних засобів, включаючи метформін, глібенкламід та акарбозу при одночасному застосуванні.

Авандія не впливає на дію ніфедипіну або пероральних контрацептивів (компонентів етинілестрадіолу та норетиндрону) при спільному прийомі, що підтверджує малу ймовірність взаємодії Авандія з ліками, що метаболізуються за участі CYP3A4.

Вживання алкоголю в помірних дозах разом з прийомом Авандія не впливає на ступінь та якість глікемічного контролю.

Умови та термін зберігання.

Зберігати у сухому, недоступному для дітей місці при температурі 15 – 25°C.

Термін придатності – 24 місяці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній упаковці.

Виробники.

Глаксо Веллком Продакшн, Франція. Глаксо Веллком С.А., Іспанія.

Glaxo Wellcome Production, Mayenne, France. Glaxo Wellcome SA. Aranda de Duero, Burgos, Spain.