

Состав

действующее вещество: пиоглитазон (pioglitazone);

1 таблетка содержит пиоглитазона гидрохлорида в пересчете на пиоглитазон 15 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, гидроксипропилцеллюлоза, кальция карбоксиметил-целлюлоза, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: белые, круглые, плоские таблетки с тиснением «К» с одной стороны и гладкие с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Противодиабетические препараты. Гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Тиазолидиндионы.

Код АТХ А10В G03.

Фармакодинамика

Глютазон® - пероральный гипогликемический препарат тиазолидиндионовых ряда. Действие пиоглитазона зависит от наличия инсулина. Высокоселективный агонист γ -рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (γ -PPAR). γ -PPAR-рецепторы оказываются в жировой, мышечной тканях и в печени. Активация ядерных рецепторов PPAR- γ модулирует транскрипцию генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов. Глютазон® снижает инсулинорезистентность в периферических тканях и в печени, в результате этого увеличивается расход инсулинозависимым глюкозы и снижается выброс глюкозы из печени. В отличие от производных сульфонилмочевины, пиоглитазон не стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

При сахарном диабете II типа уменьшение инсулинорезистентности под действием пиоглитазона приводит к снижению концентрации глюкозы в крови, снижению уровня инсулина в плазме крови и гемоглобина A1C (гликозилированного гемоглобина, HbA1C). В сочетании с производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином препарат улучшает

гликемический контроль.

У больных с нарушением липидного обмена при применении пиоглитазона благодаря стимуляции также PPAR-альфа активируется катаболизм медиаторов воспаления, уменьшается толщина внутренней стенки артерий за счет устранения воспалительных и пролиферативных процессов, снижается уровень фибриногена в плазме крови, а также снижается уровень триглицеридов и увеличивается уровень ЛПВП (липопротеиды высокой плотности), при этом уровень ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) и общего холестерина не меняется.

Фармакокинетика

Всасывания. После приема внутрь пиоглитазон быстро всасывается максимальные концентрации в плазме крови неизмененного пиоглитазона обычно достигаются уже через 2 часа после приема. Пропорциональное повышение концентрации в плазме наблюдалось для доз от 2 до 60 мг. Стабильное состояние достигается после приема препарата в течение 4-7 дней. Многократное применение не приводит к кумуляции препарата или его метаболитов. Прием пищи не влияет на всасывание. Биодоступность пиоглитазона превышает 80%.

Распределение. Расчетный объем распределения у человека составляет 0,25 л/кг. Пиоглитазон и все его активные метаболиты экстенсивно связываются с белками плазмы (> 99%).

Метаболизм. Пиоглитазон экстенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования алифатических метиленовых групп. Это осуществляется обычно при участии фермента 2C8 системы цитохрома P450, хотя и другие изоферменты могут быть задействованы в меньшей степени. 3 из 6 идентифицированных метаболитов являются активными (М-II, М-III и М-IV). Учитывая активность, концентрацию и связь с белками, пиоглитазон и его метаболит М-III одинаково влияют на эффективность. На этой основе вклад М-IV в эффективность примерно втрое превышает вклад пиоглитазона, тогда как относительный вклад М-II является минимальным.

Исследования *in vitro* не дали никаких свидетельств того, что пиоглитазон угнетает любой субтип системы цитохрома P450. У человека не происходит индукции главных изоферментов системы цитохрома P450 1A, 2C8,9 и 3A4.

Выделения. 55% пиоглитазона выводится с фекалиями и 45% - с мочой. Период полувыведения неизмененного пиоглитазона составляет 5-6 часов, а для всех его активных метаболитов - от 16 до 23 часов.

Пациенты пожилого возраста. Фармакокинетические параметры у пациентов в возрасте от 65 лет и у молодых пациентов подобные.

Пациенты с нарушениями функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек концентрация пиоглитазона и его активных метаболитов в плазме ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек, но клиренс родительской соединения подобный. Таким образом, концентрация свободного (несвязанного) пиоглитазона является неизменной.

Пациенты с нарушениями функции печени. Общая концентрация пиоглитазона в плазме является неизменной, но при увеличении объема распределения клиренс снижается с увеличением фракции несвязанного пиоглитазона.

Показания

Глютазон® показан как вторая или третья линия терапии сахарного диабета 2 типа:

в качестве монотерапии:

- у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела) с противопоказаниями или непереносимостью метформина в случае неадекватного контроля уровня сахара в крови диетой и физическими упражнениями;

как двойная терапия в сочетании с:

- метформином у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела) с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на применение монотерапии метформином в максимально переносимой дозе;
- производными сульфонилмочевины у взрослых пациентов (с непереносимостью и противопоказанием к метформину) с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на применение монотерапии производными сульфонилмочевины в максимально переносимой дозе;

как тройная терапия в сочетании с:

- метформином и производными сульфонилмочевины у взрослых пациентов (особенно с избыточной массой тела) с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на применение двойной комбинированной терапии.

Глютазон® также показан в комбинации с инсулином при сахарном диабете 2 типа у пациентов с недостаточным гликемическим контролем при применении инсулина, которым метформин противопоказан или есть непереносимость

метформина.

После начала лечения пиоглитазоном следует каждые 3-6 месяцев тщательно оценивать эффективность терапии (например, по степени снижения уровня HbA1c). Если не получено адекватного ответа на терапию пиоглитазоном, его применение следует прекратить. С учетом потенциальных рисков длительной терапии пиоглитазоном, врачи, которые назначают препарат, должны с помощью рутинных осмотров подтверждать наличие благоприятного профиля безопасности в пиоглитазона (см. Раздел «Особенности применения»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата.
- Инсулинозависимым сахарным диабетом 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Сердечная недостаточность (стадии I - IV NYHA).
- Рак мочевого пузыря, имеющийся или в анамнезе.
- Макроскопическая гематурия неустановленной этиологии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследование взаимодействия доказали, что пиоглитазон существенно не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина, фенпрокумона и метформина. Одновременное применение пиоглитазона с производными сульфонилмочевины не влияет на фармакокинетику этих препаратов.

Исследования в человека не предполагают индукции главных ферментов системы цитохрома P450 1A, 2C8/9 и 3A4. Итак, вероятно отсутствие взаимодействия с веществами, которые метаболизируются этими ферментами, например с оральными контрацептивами, циклоспорином, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами редуктазы ГМКА-КоА.

Сообщалось, что одновременное применение пиоглитазона с гемфиброзилом (ингибитором фермента 2C8 системы цитохрома P450) приводит к повышению в 3 раза площади под кривой «концентрация-время» (AUC) пиоглитазона.

Поскольку существует потенциал для повышения риска развития дозозависимых побочных явлений, может потребоваться снижение дозы пиоглитазона при одновременном применении с гемфиброзилом.

Одновременное применение пиоглитазона с рифампицином (индуктором фермента 2C8 системы цитохрома P450) приводит к снижению на 54% AUC пиоглитазона. Может потребоваться повышение дозы пиоглитазона при одновременном применении с рифампицином при условии тщательного гликемического контроля.

Особенности применения

Задержка жидкости и сердечная недостаточность.

Пиоглитазон может вызвать задержку жидкости может усилить сердечную недостаточность. Лечение пациентов, имеющих хотя бы один фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (в частности пожилой возраст, инфаркт миокарда или ИБС в анамнезе), следует начинать с минимальной дозы, постепенно повышая ее в дальнейшем. Эту группу пациентов следует постоянно контролировать относительно признаков и симптомов сердечной недостаточности, увеличение массы тела или появления отеков, особенно у пациентов со сниженным диастолическим резервом. Поскольку инсулин и пиоглитазон ассоциируются с задержкой жидкости, их одновременное применение может увеличить риск отеков. Пациенты, принимающие комбинацию этих препаратов, требуют тщательного контроля за проявлений сердечной недостаточности, увеличение массы тела и появления отеков. Есть данные о возникновении периферических отеков и сердечной недостаточности у пациентов, принимавших пиоглитазон в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2. При любом ухудшении состояния пациента со стороны сердечно-сосудистой системы пиоглитазон следует отменить.

Пациенты пожилого возраста.

При назначении пиоглитазона пациентам пожилого возраста следует проявлять осторожность, учитывая ограниченный опыт применения препарата этой возрастной группе. Применять пиоглитазон в комбинации с инсулином у пациентов пожилого возраста следует с осторожностью из-за повышенного риска развития сердечной недостаточности тяжелой степени. Также вследствие существования факторов риска, связанных с возрастом (особенно рака мочевого пузыря, переломов и сердечной недостаточности), следует тщательно оценивать соотношение риск/польза до и во время терапии пиоглитазоном.

Рак мочевого пузыря.

Данные метаанализа контролируемых клинических исследований свидетельствуют о росте риска рака мочевого пузыря у пациентов, получавших

пиоглитазон. Так, частота выявления рака мочевого пузыря составила 0,06% в опытной группе (против 0,02% в контрольной группе).

В пользу незначительного роста риска рака мочевого пузыря у больных сахарным диабетом, получавших пиоглитазон, также свидетельствуют данные эпидемиологических исследований, хотя не все исследования выявили статистически значимое увеличение риска.

До начала терапии пиоглитазоном следует тщательно оценивать любые факторы риска рака мочевого пузыря (возраст, курение, профессиональные вредности, химиотерапия (например циклофосфамидом), лучевая терапия в области таза и т.д.). Кроме того, до начала терапии пиоглитазоном все пациенты с макроскопической гематурией неустановленного генеза должны быть тщательно обследованы. Следует предупредить пациентов, принимающих пиоглитазон, о необходимости немедленного обращения к врачу в случае появления у них во время терапии признаков макроскопической гематурии или других симптомов со стороны мочеполовой системы.

Мониторинг функции печени.

Перед началом лечения пиоглитазоном необходимо проверить уровень активности печеночных ферментов у всех пациентов. Не следует назначать пиоглитазон пациентам при наличии клинических проявлений заболевания печени в активной фазе и при повышении уровня АЛТ более чем в 2,5 раза более верхнюю границу нормы. При умеренном повышении активности ферментов печени следует с осторожностью начинать или продолжать лечение пиоглитазоном. В период лечения пиоглитазоном пациентам с патологией печени или при развитии симптомов дисфункции печени (тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, утомляемость и/или темный цвет мочи) необходимо регулярно контролировать уровень печеночных ферментов. При повышении в 3 раза уровня активности ферментов (АЛТ) или развития желтухи лечение пиоглитазоном следует прекратить.

Увеличение массы тела.

Есть данные о дозозависимом увеличении массы тела. Висцеральный жир существенно уменьшался, тогда как экстраабдоминальная жировая масса увеличивалась. Подобные изменения в распределении жировой массы в организме при приеме пиоглитазона сопровождались улучшением чувствительности к инсулину. Иногда увеличение массы тела может ассоциироваться с задержкой жидкости, может быть симптомом сердечной недостаточности, поэтому следует тщательно контролировать массу тела. Пациентам рекомендуется строго контролировать калорийность пищи.

Гематология.

Во время лечения пиоглитазоном наблюдалось небольшое снижение уровня гемоглобина (относительное снижение 4%) и гематокрита (относительное снижение 4,1%) вследствие увеличения объема плазмы крови. Подобные изменения наблюдались при двойной терапии пиоглитазоном с метформином (относительное снижение гемоглобина - 3-4%, гематокрита - 3,6-4,1%) и в меньшей степени - с препаратами сульфонилмочевины (относительное снижение гемоглобина - 1-2%, гематокрита - 1-3,2%).

Гипогликемия.

Вследствие повышенной чувствительности тканей к инсулину пациенты, которые принимают пиоглитазон в виде двойной или тройной терапии с препаратами сульфонилмочевины и инсулином, могут иметь повышенный риск развития гипогликемии. При риске гипогликемии может потребоваться снижение дозы препаратов сульфонилмочевины или инсулина.

Со стороны органов зрения.

Есть данные о возникновении или ухудшения отека макулы, что сопровождается ухудшением зрения у пациентов, которые получали тиазолидиндионы, в том числе пиоглитазон. В большинстве из этих пациентов также были обнаружены периферические отеки. Неизвестно, существует прямая связь между приемом пиоглитазона и отеком макулы. Поэтому врачу следует иметь в виду, что ухудшение зрения у пациентов, получающих терапию пиоглитазоном, может быть обусловлено отеком макулы.

Другие.

Есть клинические данные относительно риска переломов у женщин при терапии пиоглитазоном, что необходимо учитывать при длительном лечении.

Эпидемиологические данные указывают на одинаковую частоту случаев переломов как у женщин, так и у мужчин при терапии пиоглитазоном. Поэтому врачу следует принять во внимание существование риска переломов у пациентов, получавших пиоглитазон.

Вследствие повышения чувствительности тканей к инсулину результатом лечения пиоглитазоном у женщин с синдромом поликистозных яичников может быть обновления овуляции. Такие пациентки рискуют забеременеть. Пациенток следует предупреждать о возможности беременности. Если беременность уже наступила, пиоглитазон следует отменить.

Пиоглитазон следует использовать с осторожностью во время сопутствующего введения ингибиторов (например гемфиброзила) или индукторов (например

рифампицина) цитохрома P450 2C8. В таких случаях следует тщательно проводить гликемический контроль и при необходимости корректировать дозу пиоглитазона или схему гипогликемической терапии.

В случае непереносимости некоторых сахаров пациенту необходима консультация врача, прежде чем принимать этот препарат, поскольку препарат содержит лактозу.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

При применении препарата возможно возникновение побочных реакций, которые могут влиять на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Из-за отсутствия клинических данных щодо безопасности применения пиоглитазона в период беременности не рекомендуется назначать препарат беременным.

Неизвестно, выводится пиоглитазон в грудное молоко. В исследованиях на животных было показано, что он выводится в грудное молоко, поэтому препарат не следует назначать кормящим грудью.

Фертильность. Во время исследований на лабораторных животных не было выявлено отрицательного влияния пиоглитазона на фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат применяют исключительно взрослым внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетку следует принимать не разжевывая, запивая стаканом воды.

Начальная доза пиоглитазона составляет 15 мг или 30 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 45 мг 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза - 45 мг.

При комбинированной терапии пиоглитазоном с инсулином доза инсулина или остается такой же, или при сообщении пациента о гипогликемии уменьшается.

Пациенты пожилого возраста.

Коррекция дозы пиоглитазона пациентам пожилого возраста не требуется. Лечение следует начинать с низкой доступной дозы. Дозу препарата следует увеличивать постепенно, особенно в случае применения пиоглитазона в комбинации с инсулином.

Пациенты с нарушениями функции почек.

Коррекция дозы пиоглитазона пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина > 4 мл/мин) не требуется. Пиоглитазон не рекомендуется применять пациентам, которые находятся на диализе.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Пиоглитазон не следует применять пациентам с нарушениями функции печени.

Дети

Применение препарата Глютазон® противопоказано детям и подросткам (до 18 лет).

Передозировка

Максимальная доза, о которой сообщалось - 120 мг в сутки в течение 4 суток, а дальше - 180 мг в сутки в течение 7 суток - не ассоциировалась с какими-либо симптомами.

Гипогликемия может наблюдаться при применении комбинации пиоглитазона с производными сульфонилмочевины или инсулином.

Лечение симптоматическое и поддерживающее.

Побочные реакции

Монотерапия пиоглитазоном.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, отек макулы.

Инфекции и инвазии: инфекции верхних дыхательных путей, синусит.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, включая анафилаксии, ангионевротический отек, крапивницу.

Со стороны нервной системы: гипестезия, бессонница.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): рак мочевого пузыря.

Со стороны костно-мышечной системы: переломы костей.

Результаты исследований: увеличение массы тела, рост АЛТ.

Пиоглитазон в комбинированной терапии с метформином.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, отек макулы.

Инфекции и инвазии: инфекции верхних дыхательных путей, синусит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, включая анафилаксии, ангионевротический отек, крапивницу.

Со стороны нервной системы: гипестезия, головная боль, бессонница.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): рак мочевого пузыря.

Со стороны пищеварительного тракта: метеоризм.

Со стороны костно-мышечной системы: переломы костей, артралгии.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия.

Со стороны репродуктивной системы: эректильная дисфункция.

Результаты исследований: увеличение массы тела, рост АЛТ.

Пиоглитазон в комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, отек макулы.

Инфекции и инвазии: инфекции верхних дыхательных путей, синусит.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, включая анафилаксии, ангионевротический отек, крапивницу.

Метаболические расстройства: гипогликемия, повышение аппетита.

Со стороны нервной системы: гипестезия, головная боль, головокружение, бессонница.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): рак мочевого пузыря.

Со стороны пищеварительного тракта: метеоризм.

Со стороны кожи: повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы: переломы костей.

Со стороны мочевыделительной системы: глюкозурия, протеинурия.

Общие нарушения: утомляемость.

Результаты исследований: увеличение массы тела, рост АЛТ, повышение молочной дегидрогеназы.

Пиоглитазон в тройной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины.

Со стороны органа зрения: отек макулы.

Инфекции и инвазии: инфекции верхних дыхательных путей, синусит.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, включая анафилаксии, ангионевротический отек, крапивницу.

Метаболические расстройства: гипогликемия.

Со стороны нервной системы: гипестезия, бессонница.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): рак мочевого пузыря.

Со стороны костно-мышечной системы: переломы костей, артралгии.

Результаты исследований: увеличение массы тела, рост АЛТ, повышение молочной дегидрогеназы, повышение КФК в плазме крови.

Пиоглитазон в комбинированной терапии с инсулином.

Со стороны органа зрения: отек макулы.

Инфекции и инвазии: инфекции верхних дыхательных путей, синусит, бронхит.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, включая анафилаксии, ангионевротический отек, крапивницу.

Метаболические расстройства: гипогликемия.

Со стороны нервной системы: гипестезия, бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): рак мочевого пузыря.

Со стороны дыхательной системы: одышка (одышка).

Со стороны костно-мышечной системы: переломы костей, артралгии, боли в спине.

Общие нарушения: отек.

Результаты исследований: увеличение массы тела, повышение КФК в плазме крови.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Кусум Фарм».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

40020, Украина, Сумская область, г. Суми, ул. Скрябина, 54.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).