

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**24.11.2016 № 1275**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/11871/01/01**  
**№ UA/11871/01/02**  
**№ UA/11871/01/03**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ГЛЮТАЗОН®**  
**(GLUTAZONE®)**

**Состав:**

*действующее вещество:* пиоглитазол (pioglitazone);

1 таблетка содержит пиоглитазона гидрохлорид в пересчете на пиоглитазон 15 мг или 30 мг, или 45 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, кальция карбоксиметилцеллюлоза, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

*таблетки по 15 мг:* белые, круглые, плоские таблетки с тиснением «К» с одной стороны и гладкие с другой;

*таблетки по 30 мг:* белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, гладкие с двух сторон;

*таблетки по 45 мг:* белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, гладкие с двух сторон.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Антидиабетические препараты. Гипогликемические средства за исключением инсулинов. Тиазолидиндионы.

Код АТХ А10В G03.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Глютазон® - пероральный гипогликемический препарат тиазолидиндионового ряда. Действие пиоглитазона зависит от наличия инсулина. Высокоселективный агонист  $\gamma$ -рецепторов, которые активируются пероксисомным пролифератором ( $\gamma$ -PPAR).  $\gamma$ -PPAR-рецепторы проявляются в жировой, мышечной ткани и в печени. Активация ядерных рецепторов PPAR  $-\gamma$  модулирует транскрипцию генов, чувствительных к инсулину, которые принимают участие в контроле уровня глюкозы и метаболизма липидов. Глютазон® снижает инсулинорезистентность в периферических тканях и в печени, в результате чего увеличивается расход инсулин зависимой глюкозы и снижается выброс глюкозы из печени. В отличие от производных сульфонил мочевины, пиоглитазон не стимулирует секрецию инсулина  $\beta$ -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 (гликолизированный гемоглобин, HbA1C). В сочетании с производными сульфонил мочевины, метформином или инсулином препарат улучшает гликемический контроль.

У больных с нарушением липидного обмена при использовании пиоглитазона благодаря стимуляции тоже PPAR-альфа происходит активация катаболизма медиаторов воспаления, уменьшается толщина

внутренней стенки артерий за счет устранения воспалительных и пролиферативных процессов, уменьшается уровень фибриногена в плазме крови, а также уменьшается уровень триглицеридов и увеличивается уровень ЛПВП (липопротеидов высокой плотности), при этом уровень ЛПНП (Липопротеиды низкой плотности) и общего холестерина не изменяется.

#### *Фармакокинетика*

*Всасывание.* После применения внутрь пиоглитазон быстро всасывается; максимальные концентрации в плазме крови неизменного пиоглитазона обычно достигаются уже через 2 часа после приема. Пропорциональное повышение концентрации в плазме наблюдалось у доз от 2 до 60 мг. Стабильное состояние достигается после приема препарата на протяжении 4-7 дней. Многократное использование не приводит к кумуляции или его метаболитов. Прием пищи не влияет на всасывание. Абсолютная биодоступность пиоглитазона превышает 80 %.

*Распределение.* Расчетный объем распределения у человека составляет 0.25л/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 мере. 3 из 6 идентифицированных метаболитов являются активными (M-II, M-III и M-IV). Учитывая активность, концентрацию и связь с белками, пиоглитазон и его метаболит M-III вносят одинаковый вклад в эффективность. На этом основании вклад M-IV в эффективность приблизительно втрое превышает вклад пиоглитазона, тогда как относительный вклад M-II есть минимальным.

Исследования *in vitro* не дали каких-либо доказательств того, что пиоглитазон угнетает какой-либо субтип системы цитохрома P450. У человека не происходит индукции главных изоферментов системы цитохрома P450 1A, 2C8,9 и 3A4.

*Выделение.* 55% пиоглитазона экскретируется с фекалиями и 45% - с мочой. Средний период полувыведения неизменного 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 65 лет и у молодых пациентов подобны.

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

*Пациенты с нарушениями функции печени.* Общая концентрация пиоглитазона в плазме является неизменной, но при увеличенном объеме распределения клиренс снижен наряду с увеличенной фракцией несвязанного пиоглитазона.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

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

*как монотерапия:*

– взрослым пациентам (особенно пациентам с избыточной массой тела) и противопоказаниями и непереносимостью метформина в случае неадекватного контроля уровня сахара в крови диетой и физическими упражнениями;

*в виде двойной комбинированной терапии с:*

– метформином у взрослых пациентов (особенно пациентам с избыточной массой тела) с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на применение монотерапии метформином в максимально переносимой дозе;

– производными сульфонилмочевины только у пациентов (з непереносимостью и противопоказаниям к метформину) при недостаточном гликемическом контроле, несмотря на применение монотерапии производными сульфонилмочевины в максимально переносимой дозе;

*в виде тройной комбинированной терапии с:*

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

Глютазон® показан также в комбинации с инсулином при сахарном диабете II типа пациентам 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 другому компоненту препарата.
- Инсулинозависимый сахарный диабет I типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Тяжелые нарушения функций печени.
- Сердечная недостаточность (стадии I - IV NYHA).
- Рак мочевого пузыря присутствует или в анамнезе.
- Макроскопическая гематурия неустановленной этиологии.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Исследования 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 у человека не допускают индукции главных ферментов системы цитохрома P450 1A, 2C8/9 и 3A4. Следовательно, можно ожидать отсутствие взаимодействия с веществами, которые метаболизируются этими ферментами, например, пероральными контрацептивами, циклоспорином, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами редуказы ГМКА-КоА.

Были сообщения, что одновременное применение пиоглитазона с гемфиброзилом (ингибитором фермента 2C8 системы цитохрома P450) приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) пиоглитазона в 3 раза. 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 мониторинга 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 применении пиоглитазона у пациентов старше 75 лет следует проявлять осторожность вследствие ограниченного опыта применения в этой возрастной группе. Применять пиоглитазон в комбинации с инсулином пациентам пожилого возраста следует с осторожностью из-за повышенного риска развития сердечной недостаточности тяжелой степени. Также, вследствие существования факторов риска, связанных с возрастом (особенно, рак мочевого пузыря, переломов и сердечной недостаточности), следует тщательно оценивать соотношение риск/польза до и при 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 следует проверить уровень активности печеночных ферментов у всех пациентов. Не следует назначать пиоглитазон пациентам при наличии клинических проявлений заболевания печени в активной фазе и при повышенном уровне АЛТ больше чем в 2,5 раза выше верхней границы 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, анорексия, боль в области живота, утомляемость) необходимо регулярно контролировать уровень печеночных ферментов. При повышении уровня активности ферментов (АЛТ) в 3 раза или развитии желтухи лечение пиоглитазоном следует прекратить.

#### *Увеличение массы тела.*

Есть данные о дозозависимом увеличении массы тела. Висцеральный жир существенно уменьшался, в то время как экстраабдоминальная жировая масса увеличивалась. Подобные изменения в распределении жировой массы в организме при приеме пиоглитазона сопровождались улучшением чувствительности к инсулину. В некоторых случаях 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 понижение 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.*

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

### *Нарушения со стороны органа зрения.*

Есть данные о возникновении или ухудшении отека макулы, который сопровождается ухудшением зрения у пациентов, которые получали тиазолиндионы, в том числе пиоглитазон. У большинства из этих пациентов тоже были выявлены периферические отеки. Неизвестно, существует ли прямая связь между приемами пиоглитазона и отеком макулы. Поэтому, врач должен иметь в виду, что ухудшение зрения у пациентов, которые получают терапию пиоглитазоном, может быть обусловлено отеком макулы.

### *Другие.*

Есть клинические данные о риске переломов у женщин при терапии пиоглитазоном, что необходимо учитывать при длительном лечении. Также, эпидемиологические данные указывают на одинаковую частоту случаев переломов, как у женщин, так и у мужчин во время лечения пиоглитазоном. Поэтому, врач должен принять во внимание существование риска переломов у пациентов, которые получали пиоглитазон.

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

Пиоглитазон следует применять с осторожностью во время сопутствующего введения ингибиторов (например, гемфиброзил) или индукторов (например, рифампицин) цитохрома P450 2C8. В таких случаях следует тщательно проводить гликемический контроль и при необходимости корректировать дозу пиоглитазона или схему гипогликемической терапии.

Глютазон® содержит лактозы моногидрат, поэтому его не следует назначать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение всасывания глюкозы-галактозы.

### *Другие.*

Есть клинические данные о риске 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 во время лечения пиоглитазоном. Поэтому, врач должен принять во внимание существование риска переломов у пациентов, которые получали пиоглитазон.

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

Пиоглитазон следует применять с осторожностью во время сопутствующего введения ингибиторов (например, гемфиброзил) или индукторов (например, рифампицин) 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.

### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

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

Неизвестно, выводится ли 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.

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

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

### ***Способ применения и дозы.***

Препарат принимать исключительно взрослым перорально 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 пиоглитазона с инсулином доза инсулина остается такой же или при сообщении пациента о гипогликемии снижается.

*Пациенты пожилого возраста.*

Коррекция дозы пиоглитазона пациентам пожилого возраста не требуется. Лечение следует начинать с наименьшей доступной дозы. Дозу препарата следует увеличивать постепенно, особенно при применении 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 функций печени.

*Дети.*

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

### ***Передозировка.***

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

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

*Лечение:* симптоматическая и поддерживающая терапия.

### ***Побочные реакции.***

*Монотерапия пиоглитазоном:*

*Со стороны органов зрения:* нарушения зрения, отек макулы.

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

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, включая анафилаксию, 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, увеличения АлАТ.

*Пиоглитазон в комбинированной терапии с метформином:*

*Со стороны органов зрения:* нарушения зрения, отек макулы.

*Инфекции и инвазии:* инфекции верхних дыхательных путей; синусит.

*Со стороны кровеносной и лимфатической системы:* анемия.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, включая анафилаксию, 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, увеличения АЛАТ.

*Пиоглитазон в комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины:*

*Со стороны органов зрения:* нарушения зрения, отек макулы;

*инфекции и инвазии:* инфекции верхних дыхательных путей, синусит;

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

*Метаболические расстройства:* повышенный аппетит, гипогликемия;

*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:* гликозурия, протеинурия;

*Общие нарушения:* утомляемость;

*Результаты исследований:* увеличение массы тела, увеличения АЛАТ, повышение молочной дегидрогеназы.

*Пиоглитазон в тройной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины:*

*Со стороны органов зрения:* отек макулы.

*инфекции и инвазии:* инфекции верхних дыхательных путей, синусит.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, включая анафилаксию, 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, увеличения АЛАТ, повышение молочной дегидрогеназы, повышение креатинфосфокиназы в плазме крови.

*Пиоглитазон в комбинированной терапии с инсулином:*

*Со стороны органов зрения:* отек макулы.

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

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

*Метаболические расстройства:* гипогликемия.

*Со стороны нервной системы:* гипестезия, бессонница.

*Со стороны сердечнососудистой системы:* сердечная недостаточность.

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

*Со стороны дыхательной системы:* одышка (диспноэ).

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

*Общие нарушения:* отек.

*Результаты исследований:* увеличение массы тела, повышение креатинфосфокиназы 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 коробке.

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной коробке.

**Условия отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

ООО «КУСУМ ФАРМ».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

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

**Дата последнего пересмотра.**

24.11.2016 №1275