

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ГЛЮТАЗОН® (GLUTAZONE®)

Склад:

діюча речовина: pioglitazone

1 таблетка містить піоглітазону гідрохлориду еквівалентно піоглітазону 15 мг або 30 мг, або 45 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, кальцію карбоксиметил-целюлоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 15 мг: білі, круглі, плоскі таблетки з тисненням «К» з одного боку та гладенькі з іншого;

таблетки по 30 мг: білі, круглі, двоопуклі таблетки, гладенькі з обох боків;

таблетки по 45 мг: білі, круглі, двоопуклі таблетки, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемічні засоби за виключенням інсулінів Гліазолідиндіони

Код АТХ А10В G03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Глютазон® – пероральний гіпоглікемічний препарат тіазолідиндіонового ряду. Дія піоглітазону залежить від наявності інсуліну. Високоселективний агоніст γ -рецепторів, які активуються пероксисомним проліфератором (γ -PPAR). γ -PPAR-рецептори виявляються в жировій, м'язовій тканинах та в печінці. Активація ядерних рецепторів PPAR- γ модулює транскрипцію генів, чутливих до інсуліну, що беруть участь у контролі рівня глюкози та метаболізм ліпідів. Глютазон® знижує інсулінорезистентність у периферичних тканинах і в печінці, в результаті цього збільшується витрата інсулінзалежної глюкози та знижується викид глюкози з печінки. На відміну від похідних сульфонілсечовини, піоглітазон не стимулює секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози.

При цукровому діабеті II типу зменшення інсулінорезистентності під дією піоглітазону призводить до зниження концентрації глюкози в крові, зниження рівня інсуліну в плазмі крові та гемоглобіну A1C (гліколізований гемоглобін, HbA1C). У поєднанні з похідними сульфонілсечовини, метформіном або інсуліном препарат покращує глікемічний контроль.

У хворих з порушенням ліпідного обміну при застосуванні піоглітазону завдяки стимуляції також PPAR-альфа відбувається активація катаболізму медіаторів запалення, зменшується товщина внутрішньої стінки артерій за рахунок усунення запальних і проліферативних процесів, знижується рівень фібриногену в плазмі крові, а також знижується рівень тригліцеридів і збільшується рівень ЛПВЩ (ліпопротеїди високої щільності), при цьому рівень ЛПНЩ (ліпопротеїди низької щільності) і загального холестерину не змінюється.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після застосування внутрішньо піоглітазон швидко всмоктується; максимальні концентрації в плазмі крові незміненого піоглітазону зазвичай досягаються вже через 2 години після прийому.

Пропорційне підвищення концентрації в плазмі спостерігалось для доз від 2 до 60 мг. Стабільний стан досягається після прийому препарату впродовж 4 - 7 днів. Багаторазове застосування не призводить до кумуляції препарату або його метаболітів. Прийом їжі не впливає на всмоктування. Абсолютна біодоступність піоглітазону перевищує 80 %.

Розподіл. Розрахунковий об'єм розподілу у людини становить 0,25 л/кг. Піоглітазон і всі його активні метаболіти екстенсивно зв'язуються з білками плазми (> 99 %).

Метаболізм. Піоглітазон екстенсивно метаболізується в печінці шляхом гідроксилювання аліфатичних метиленових груп. Це здійснюється зазвичай за участю ферменту 2C8 системи цитохрому P450, хоча й інші ізоферменти можуть бути задіяні меншою мірою. З 6 ідентифікованих метаболітів є активними (М-II, М-III і М-IV). Враховуючи активність, концентрацію і зв'язок з білками, піоглітазон і його метаболіт М-III однаково впливають на ефективність. На цій основі внесок М-IV в ефективність приблизно втричі перевищує внесок піоглітазону, тоді як відносний внесок М-II є мінімальним.

Дослідження *in vitro* не дали будь-яких свідчень того, що піоглітазон пригнічує будь-який субтип системи цитохрому P450. У людини не відбувається індукції головних ізоферментів системи цитохрому P450 1A, 2C8,9 і 3A4.

Виділення. 55 % піоглітазону екскретується з фекаліями і 45 % – із сечею. Середній період напіввиведення незміненого піоглітазону становить 5 - 6 годин, а для всіх його активних метаболітів – від 16 до 23 годин.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетичні параметри у пацієнтів віком 65 років і старше та у молодих пацієнтів подібні.

Пацієнти з порушеннями функції нирок У пацієнтів із порушеннями функції нирок концентрація піоглітазону і його активних метаболітів у плазмі нижче, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але кліренс батьківської сполуки подібний. Таким чином, концентрація вільного (незв'язаного) піоглітазону є незміненою.

Пацієнти з порушеннями функції печінки Загальна концентрація піоглітазону в плазмі є незміненою, але при збільшеному об'ємі розподілу кліренс знижений поряд зі збільшеною фракцією незв'язаного піоглітазону.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету II типу:

як монотерапія

– пацієнтам (особливо пацієнтам з надлишковою масою тіла) з протипоказаннями та непереносимістю метформіну у разі неадекватного контролю рівня цукру в крові дієтою та фізичними вправами;

у вигляді подвійної комбінованої терапії з

– метформіном пацієнтам (особливо пацієнтам з надлишковою масою тіла) з недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування максимально переносимої дози метформіну;

– похідними сульфонілсечовини тільки у пацієнтів з непереносимістю та протипоказанням до метформіну при недостатньому глікемічному контролі, незважаючи на застосування максимальної переносимої дози похідних сульфонілсечовини;

у вигляді потрібної комбінованої терапії з

– метформіном і похідними сульфонілсечовини у пацієнтів (особливо з надлишковою масою тіла) з недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування подвійної комбінованої терапії.

Глютазон® показаний також у комбінації з інсуліном при цукровому діабеті II типу пацієнтам із недостатнім глікемічним контролем при застосуванні інсуліну, яким метформін протипоказаний або є непереносимість метформіну.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.
- Інсулінзалежний цукровий діабет I типу
- Діабетичний кетоацидоз.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Серцева недостатність (стадії I - IV NYHA).
- Рак сечового міхура наявний або в анамнезі.
- Макроскопічна гематурія невстановленої етіології.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії довели, що піоглітазон суттєво не впливає на фармакокінетику і фармакодинаміку дигоксину, варфарину, фенпрокумону і метформіну. Одночасне застосування піоглітазону з похідними сульфонілсечовини не впливає на фармакокінетику цих препаратів. Дослідження у людини не

припускають індукції головних ферментів системи цитохрому P450 1A, 2C8/9 і 3A4. Отже, можна очікувати відсутність взаємодії з речовинами, які метаболізуються цими ферментами, наприклад, пероральними контрацептивами, циклоспорином, блокаторами кальцієвих каналів та інгібіторами редуктази ГМКА-КоА.

Були повідомлення, що одночасне застосування піоглітазону з гемфіброзілом (інгібітором ферменту 2C8 системи цитохрому P450) призводить до 3-разового підвищення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) піоглітазону. Оскільки існує потенціал для підвищення ризику розвитку дозозалежних побічних явищ, може знадобитися зниження дози піоглітазону при одночасному застосуванні з гемфіброзілом.

Одночасне застосування піоглітазону з рифампіцином (індуктором ферменту 2C8 системи цитохрому P450) призводить до зниження на 54 % AUC піоглітазону. Може потребуватися підвищення дози піоглітазону при одночасному застосуванні з рифампіцином за умови ретельного моніторингу глікемічного контролю.

Особливості застосування.

Після початку лікування піоглітазоном слід кожні 3-6 місяців у пацієнта ретельно оцінювати ефективність терапії (наприклад, за ступенем зниження рівня HbA1c). Якщо у пацієнта не отримано адекватну відповідь на терапію піоглітазоном, його застосування слід припинити. З урахуванням потенційних ризиків тривалої терапії піоглітазоном лікарі, які призначають препарат, повинні за допомогою рутинних оглядів підтверджувати наявність сприятливого профілю безпеки у піоглітазону.

Затримка рідини і серцева недостатність.

Піоглітазон може спричинити затримку рідини, що може посилити серцеву недостатність. Лікування пацієнтів, які мають хоча б один фактор ризику з приводу розвитку хронічної серцевої недостатності (наприклад, літній вік, інфаркт міокарда чи ІХС в анамнезі), слід розпочинати з мінімальної дози з подальшим її поступовим підвищенням. Цю групу пацієнтів слід постійно контролювати щодо ознак і симптомів серцевої недостатності, збільшення маси тіла або появи набряків, особливо у пацієнтів зі знизеним діастолічним резервом. Оскільки інсулін і піоглітазон асоціюються із затримкою рідини, їх одночасне застосування може посилити ризик набряків. Пацієнти, які приймають комбінацію цих препаратів, повинні ретельно контролюватися щодо проявів ознак серцевої недостатності, збільшення маси тіла і появи набряків. Є дані щодо виникнення периферичних набряків та серцевої недостатності у пацієнтів, що приймали піоглітазон у комбінації із не стероїдними протизапальними препаратами, в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2. При будь-якому погіршенні стану пацієнта з боку серцево-судинної системи піоглітазон слід відмінити.

Пацієнти літнього віку.

При застосуванні піоглітазону у пацієнтів старше 75 років слід проявляти обережність внаслідок обмеженого досвіду застосування в цій віковій групі. Застосовувати піоглітазон у комбінації з інсуліном у пацієнтів літнього віку слід з обережністю через підвищений ризик розвитку серцевої недостатності тяжкого ступеня. Також внаслідок існування факторів ризику, пов'язаних із віком (особливо, раку сечового міхура, переломів та серцевої недостатності), слід ретельно оцінювати співвідношення ризик/користь до та під час терапії піоглітазоном.

Рак сечового міхура.

Дані мета-аналізу контрольованих клінічних досліджень свідчать про зростання ризику появи раку сечового міхура у пацієнтів, які застосовували піоглітазон. Так, частота виявлення раку сечового міхура становила 0,06 % у дослідній групі (проти 0,02 % - у контрольній групі). Доступні епідеміологічні дані також свідчать на користь незначного зростання ризику раку сечового міхура у хворих на цукровий діабет, які отримували піоглітазон протягом тривалого часу та у високих сумарних дозах. Слід зазначити, що на даний час не можна повністю виключити ризик розвитку раку сечового міхура після короткочасного застосування піоглітазону. Тому до початку терапії піоглітазоном слід ретельно оцінювати будь-які фактори ризику появи раку сечового міхура (вік, паління, професійні шкідливості, хіміотерапія (наприклад, циклофосфамід), променева терапія у ділянці таза). Крім того до початку терапії піоглітазоном усі пацієнти із макроскопічною гематурією невстановленого генезу повинні бути ретельно обстежені. Слід попередити пацієнтів, які застосовують піоглітазон, про необхідність негайного звернення до лікаря у випадку появи у

них під час терапії ознак макроскопічної гематурії або інших симптомів з боку сечостатевої системи.

Моніторинг функції печінки.

Перед початком лікування піоглітазоном слід перевірити рівень активності печінкових ферментів у всіх пацієнтів. Не слід призначати піоглітазон пацієнтам за наявності клінічних проявів захворювання печінки в активній фазі та при підвищенні рівня АЛТ більше ніж у 2,5 раза вище верхньої межі норми. При помірному підвищенні активності ферментів печінки слід з обережністю розпочинати або продовжувати лікування піоглітазоном. У період лікування піоглітазоном пацієнтам з патологією печінки або при розвитку симптомів дисфункції печінки (нудота, анорексія, біль у ділянці живота, втомлюваність) необхідно регулярно контролювати рівні печінкових ферментів. При 3-разовому підвищенні рівня активності ферментів (АЛТ) або розвитку жовтяниці лікування піоглітазоном слід припинити.

Збільшення маси тіла.

Є дані про дозозалежне збільшення маси тіла. Вісцеральний жир суттєво зменшувався, тоді як екстраабдомінальна жирова маса збільшувалася. Подібні зміни в розподілі жирової маси в організмі при прийомі піоглітазону супроводжувалися покращанням чутливості до інсуліну. В деяких випадках збільшення маси тіла може асоціювати із затримкою рідини, може бути симптомом серцевої недостатності, тому слід ретельно контролювати масу тіла. Пацієнтам рекомендується суворо контролювати калорійність їжі.

Гематологія.

Під час лікування піоглітазоном спостерігалось невелике зниження рівня гемоглобіну (відносне зниження 4 %) і гематокриту (відносне зниження 4,1 %) внаслідок збільшення об'єму плазми крові. Подібні зміни спостерігалися для метформіну (відносне зниження гемоглобіну – 3-4 %, гематокриту – 3,6-4,1 %) і в меншій мірі для препаратів групи сульфонілсечовини (відносне зниження гемоглобіну – 1-2 %, гематокриту – 1-3,2 %).

Гіпоглікемія.

У результаті підвищеної чутливості тканин до інсуліну пацієнти, які приймають піоглітазон у вигляді подвійної або потрійної терапії з препаратами сульфонілсечовини і інсуліном, можуть мати підвищений ризик розвитку гіпоглікемії. При ризику гіпоглікемії може знадобитися зниження дози препаратів сульфонілсечовини або інсуліну.

Порушення з боку органа зору.

Є дані про виникнення чи погіршення набряку макули, що супроводжується погіршенням зору у пацієнтів, що отримували тiazолідиндіони в тому числі піоглітазон. У більшості із цих пацієнтів також були виявлені периферичні набряки. Невідомо, чи існує прямий зв'язок між прийомом піоглітазону та набряком макули. Тому, лікарю слід мати на увазі, що погіршення зору у пацієнтів, що отримують терапію піоглітазоном, може бути обумовлене набряком макули.

Інші.

Є клінічні дані щодо ризику переломів у жінок при терапії піоглітазоном, що необхідно враховувати при довготривалому лікуванні. Також, епідеміологічні дані вказують на однакову частоту випадків переломів як у жінок, так і у чоловіків при терапії піоглітазоном. Тому, лікарю слід прийняти до уваги існування ризику переломів у пацієнтів, які отримували піоглітазон.

Внаслідок підвищення чутливості тканин до інсуліну результатом лікування піоглітазоном жінок із синдромом полікістозних яєчників може бути поновлення овуляції. Такі пацієнтки ризикують завагітніти. Пацієнтку слід попереджати про можливість вагітності. Якщо вагітність вже наступила, піоглітазон слід відмінити.

Піоглітазон слід використовувати з обережністю під час супутнього введення інгібіторів (наприклад, гемфіброзилу) або індукторів (наприклад, рифампіцин) цитохрому P450 2C8. В таких випадках слід ретельно проводити глікемічний контроль і у випадку необхідності коригувати дозу піоглітазону або схеми гіпоглікемічної терапії.

Глютазон[®] містить лактози моногідрат, тому його не слід призначати пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення всмоктування глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних застосування піоглітазону у період вагітності або годування груддю не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

При застосуванні препарату можливе виникнення побічних реакцій, що можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати виключно дорослим перорально 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Таблетку слід приймати не розжовуючи, запиваючи склянкою води.

Початкова доза піоглітазону становить 15 мг або 30 мг 1 раз на добу. За необхідності дозу препарату можна підвищити до 45 мг 1 раз на добу.

Максимальна добова доза – 45 мг.

При комбінованій терапії піоглітазону з інсуліном доза інсуліну або залишається такою ж, або при повідомленні пацієнта про гіпоглікемію знижується.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози піоглітазону пацієнтам літнього віку не потрібна. Лікування слід розпочинати з найнижчої доступної дози. Дозу препарату слід збільшувати поступово, особливо у випадку застосування піоглітазону в комбінації з інсуліном.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Корекція дози піоглітазону пацієнтам з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну > 4 мл/хв) не потрібна. Піоглітазон не рекомендується застосовувати пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Піоглітазон не слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки.

Діти.

Застосування препарату Глютазон[®] протипоказано дітям та підліткам віком до 18 років.

Передозування.

Максимальна доза, про яку повідомлялося, – 120 мг на добу протягом 4 діб, а далі – 180 мг на добу протягом 7 діб – не асоціювалася з будь-якими симптомами.

Гіпоглікемія може спостерігатися при застосуванні комбінації піоглітазону з похідними сульфонілсечовини або інсуліном.

Лікування: симптоматична та підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

Моноterapia піоглітазоном.

З боку органів зору: порушення зору, набряк макули.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості та алергічні реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку.

З боку нервової системи: гіпестезія, безсоння.

Доброякісні, злоякісні та не уточненні новоутворення (включаючи кістки та поліпи): рак сечового міхура.

З боку кістково-м'язової системи: переломи кісток.

Результати досліджень: збільшення маси тіла, зростання АлАТ.

Піоглітазон у комбінованій терапії з метформіном:

З боку органів зору: порушення зору, набряк макули.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит.

з боку системи крові та лімфатичної системи: анемія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості та алергічні реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку.

З боку нервової системи: гіпестезія, головний біль, безсоння.

Доброякісні, злоякісні та не уточненні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): рак сечового міхура.

З боку травного тракту: метеоризм.

З боку кістково-м'язової системи: переломи кісток, артралгії.

З боку сечовидільної системи: гематурія

З боку репродуктивної системи: еректильна дисфункція.

Результати досліджень: збільшення маси тіла, зростання АлАТ.

Піоглітазон у комбінованій терапії з похідними сульфонілсечовини:

З боку органів зору: порушення зору, набряк макули.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості та алергічні реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку.

Метаболічні розлади: гіпоглікемія, підвищення апетиту.

З боку нервової системи: гіпестезія, головний біль, запаморочення, безсоння.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертимо.

Доброякісні, злоякісні та не уточненні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): рак сечового міхура.

З боку травного тракту: метеоризм.

З боку шкіри: підвищене потовиділення.

З боку кістково-м'язової системи: переломи кісток.

З боку сечовидільної системи: глюкозурія, протеїнурія.

Загальні порушення: втомлюваність.

Результати досліджень: збільшення маси тіла, зростання АлАТ, підвищення молочної дегідрогенази.

Піоглітазон у потрійній комбінованій терапії з метформіном і похідними сульфонілсечовини:

З боку органів зору: набряк макули.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості та алергічні реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку.

Метаболічні розлади: гіпоглікемія.

З боку нервової системи: гіпестезія, безсоння.

Доброякісні, злоякісні та не уточненні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): рак сечового міхура.

З боку кістково-м'язової системи: переломи кісток, артралгії.

Результати досліджень: збільшення маси тіла, зростання АлАТ, підвищення молочної дегідрогенази, підвищення креатинфосфокінази в плазмі крові.

Піоглітазон у комбінованій терапії з інсуліном:

З боку органів зору: набряк макули.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, бронхіт.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості та алергічні реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку.

Метаболічні розлади: гіпоглікемія.

З боку нервової системи: гіпестезія, безсоння.

З боку серцево-судинної системи: серцева недостатність.

Доброякісні, зляжкісні та не уточненні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): рак сечового міхура.

З боку дихальної системи задишка (диспноє).

З боку кістково-м'язової системи: переломи кісток, артралгії, біль у спині.

Загальні порушення: набряк.

Результати досліджень: збільшення маси тіла, підвищення креатинфосфокінази в плазмі крові.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 40020, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.