ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
АМАЛЬВИЯ

Регистрационный номер:
Торговое название: Амальвия
Международное непатентованное название: пиоглитазон
Лекарственная форма: таблетки
Состав:
В 1 таблетке содержится:
действующее вещество: пиоглитазона гидрохлорид в пересчете на пиоглитазон 15 мг или 30 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, полисорбат 80, гипролоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, краситель железа оксид красный.
Описание
Дозировка 15 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета. Допускается наличие мраморности. С гравировкой "PG" на одной стороне и "15" на другой стороне.
Дозировка 30 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета. Допускается наличие мраморности. С гравировкой "PG" на одной стороне и "30" на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения.

Код АТХ: A10BG03

Фармакологическое действие
Гипогликемическое средство тиазолидиндионового ряда для перорального применения.
Пиоглитазон стимулирует специфические гамма-рецепторы ядра, активируемые пероксисомным пролифератором (PPARγ). Модулирует транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле концентрации глюкозы в крови и метаболизме липидов в жировой, мышечной тканях и печени.
В отличие от препаратов, производных сульфонилмочевины, пиоглитазон не стимулирует секрецию инсулина, однако проявляет активность только при сохраненной инсулин-синтетической функции поджелудочной железы.
Пиоглитазон снижает инсулинорезистентность периферических тканей и печени, увеличивает расход инсулинозависимой глюкозы и снижает выброс глюкозы из печени; снижает концентрацию глюкозы, инсулина и гликозилированного гемоглобина. На фоне терапии пиоглитазоном снижается уровень триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме крови, а также повышается уровень липопротеинов высокой плотности.
Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа улучшается контроль концентрации глюкозы в крови как натощак, так и после приема пищи.
Фармакокинетика
Абсорбция
Пиоглитазон быстро всасывается, максимальная концентрация пиоглитазона в плазме крови достигается обычно через 2 часа после приема внутрь. В диапазоне терапевтических доз концентрации в плазме крови пропорционально увеличиваются с увеличением дозы. Стабильная концентрация достигается через 4-7 дней после начала терапии. При многократном приеме кумуляции препарата и его метаболитов не происходит. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Биодоступность составляет свыше 80%.

Распределение
Объем распределения составляет в среднем 0,63 л/кг массы тела. Связь с белками плазмы пиоглитазона составляет более 99%, его метаболитов – более 98%.
Метаболизм
Пиоглитазон подвергается метаболизму путем гидроксилирования и окисления. Преимущественно этот процесс происходит при участии изоферментов цитохрома 450 (CYP2C8 и CYP3A4), а также, в несколько меньшей степени, других изоферментов. 3 из 6 идентифицированных метаболитов проявляют фармакологическую активность (M-II, M-III, M-IV). С учетом фармакологической активности, концентрации и степени связывания с белками плазмы, пиоглитазон и метаболит M-III в равной степени обуславливают общую эффективность, вклад метаболита M-IV в общую эффективность препарата приблизительно в 3 раза превышает вклад пиоглитазона, а относительная эффективность метаболита M-II минимальна.
Результаты исследований *in vitro* показали, что пиоглитазон не ингибирует изоферменты цитохрома P450, 1A,2C8/9, 3A4.
Выведение
Выводится преимущественно через кишечник, а также почками (15-30%) в виде метаболитов и их конъюгатов. Период полувыведения неизмененного пиоглитазона из плазмы крови составляет в среднем 3-7 часов, а для всех активных метаболитов 16–24 часов.
Концентрация пиоглитазона и активных метаболитов в плазме крови остается на достаточно высоком уровне в течение 24 часов после однократного введения суточной дозы.
Пациентам пожилого возраста и/или при нарушении функции почек коррекции доз не требуется.
На фоне нарушения функции печени фракция свободного пиоглитазона выше.

Показания к применению:
Сахарный диабет 2 типа:
в монотерапии:
- у пациентов с избыточной массой тела при неэффективности диеты и физических упражнений, а также при непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его применению;

в составе комбинированной терапии
- с метформином у пациентов с избыточной массой тела при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином;
- с производными сульфонилмочевины только для пациентов, которым противопоказан метформин, при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии производными сульфонилмочевины.
- с метформином и производными сульфонилмочевины при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне комбинации пиоглитазона с одним из указанных выше гипогликемических средств.

Пиоглитазон показан в комбинации с инсулином для лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне терапии инсулином и для которых метформин противопоказан.

Противопоказания
- повышенная чувствительность к пиоглитазону или к другим компонентам препарата;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;

31475

- тяжелая сердечная недостаточность, в том числе в анамнезе (III-IV класса по классификации NYHA);
- печеночная недостаточность (повышение активности трансаминаз в 2,5 раза выше верхней границы нормы);
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (клинические исследования безопасности и эффективности применения пиоглитазона у детей не проводились).

В связи с отсутствием данных о применении пиоглитазона у пациентов с почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом, его не следует применять у этой группы пациентов.

С осторожностью: отечный синдром, анемия, сердечная недостаточность (I-II класса по классификации NYHA), нарушение функции печени.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Эффективность и безопасность пиоглитазона у беременных женщин не изучалась, поэтому применять препарат во время беременности противопоказано. Было доказано, что пиоглитазон замедляет рост плода. Неизвестно, выводится ли пиоглитазон с грудным молоком, поэтому препарат не следует принимать женщинам в период грудного вскармливания. При необходимости назначения препарата в период грудного вскармливания, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Рекомендуемые начальные дозы составляют 15 или 30 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза при монотерапии – 45 мг, при комбинированной терапии – 30 мг.

При назначении пиоглитазона в комбинации с метформином, прием метформина можно продолжить в той же дозе. Риск развития гипогликемии при данной комбинации незначителен, поэтому маловероятна необходимость коррекции дозы метформина.

В комбинации с производными сульфонилмочевины: в начале лечения их прием может быть продолжен в той же дозе. В случае развития гипогликемии, дозу производного сульфонилмочевины рекомендуется уменьшить.

В комбинации с инсулином: начальная доза пиоглитазона – 15-30 мг/сутки, доза инсулина остается прежней или снижается на 10-25% при возникновении гипогликемии.

Для пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина более 4 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени:

Не следует применять пиоглитазон у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Дети и подростки:

Нет данных о применении пиоглитазона у пациентов в возрасте до 18 лет, поэтому применение пиоглитазона у указанной возрастной группы не рекомендуется.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована следующим образом:

Очень часто – ≥10%;

Часто – ≥1% и <10%;

Иногда – ≥0,1% и <1%

Редко – ≥0,01% и <0,1%.

Очень редко – <0,01%, включая единичные случаи.

Монотерапия пиоглитазоном

Со стороны нервной системы: часто – гипестезия; иногда – бессонница.

31475

Со стороны организма в целом: часто – повышение массы тела.
Инфекции и инвазии: часто – инфекции верхних дыхательных путей; иногда – синусит.
Со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения.
Пиоглитазон в комбинации с метформином
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто – анемия.
Со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: иногда – метеоризм.
Со стороны организма в целом: часто – повышение массы тела.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – артралгия, миалгия.
Со стороны нервной системы: часто – головная боль.
Со стороны мочевыводящей системы: часто – гематурия.
Со стороны репродуктивной системы: часто – эректильная дисфункция.
Пиоглитазон в комбинации с производными сульфонилмочевины
Со стороны органов слуха и равновесия: иногда – головокружение.
Со стороны органа зрения: иногда – нарушения зрения.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – метеоризм.
Со стороны организма в целом: часто – повышение массы тела; иногда – слабость.
Со стороны лабораторных показателей: повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови.
Со стороны обмена веществ: иногда – повышение аппетита, гипогликемия.
Со стороны нервной системы: часто – головокружение; иногда – головная боль.
Со стороны мочевыводящей системы: иногда – глюкозурия, протеинурия.
Со стороны кожного покрова: иногда – гипергидроз.
Пиоглитазон в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины
Со стороны лабораторных показателей: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатининфосфокиназы, снижение гематокрита и гемоглобина.
Со стороны обмена веществ: очень часто – гипогликемия.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – артралгия, миалгия.
Пиоглитазон в комбинации с инсулином
Со стороны обмена веществ: часто – гипогликемия.
Со стороны организма в целом: очень часто – отеки; часто – повышение массы тела.
Инфекции и инвазии: часто – бронхит.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – боль в спине, артралгия.
Со стороны органов дыхания: часто – одышка.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – сердечная недостаточность.
При длительном применении пиоглитазона свыше 1 года в 6-9% случаях у пациентов наблюдаются отеки, слабо или умеренно выраженные и обычно не требующие отмены терапии.
Расстройства зрения проявляются преимущественно в начале терапии и связаны с изменением концентрации глюкозы в плазме крови, как и при приеме других гипогликемических средств.

Передозировка
Передозировка пиоглитазоном при монотерапии не сопровождается возникновением специфических клинических симптомов. Возможна гипогликемия при приеме пиоглитазона в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулина.
Лечение: симптоматическая терапия.

31475

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении пиоглитазона в комбинации пероральными гипогликемическими препаратами возможно развитие гипогликемии. В этом случае может потребоваться снижение дозы сопутствующего препарата.

На фоне комбинированного применения пиоглитазона с инсулином возможно развитие сердечной недостаточности.

Пиоглитазон не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику глипизида, дигоксина, варфарина, метформина.

Гемфиброзил повышает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») пиоглитазона в 3 раза. Рифампицин ускоряет метаболизм пиоглитазона на 54%.

In vitro кетоконазол ингибирует метаболизм пиоглитазона.

При совместном применении с пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и/или норэтистерон, возможно снижение эффективности последних.

Особые указания

При проведении терапии сахарного диабета 2 типа помимо приема пиоглитазона рекомендуется придерживаться диеты и выполнять физические упражнения для поддержания эффективности лекарственной терапии, а также в связи с возможным повышением массы тела.

На фоне применения пиоглитазона возможна задержка жидкости и увеличение объема плазмы, что может вызвать развитие сердечной недостаточности, следовательно, при ухудшении состояния сердечно-сосудистой системы следует прекратить прием пиоглитазона.

Перед началом и во время терапии пиоглитазоном рекомендуется контролировать активность трансаминаз каждые 2 месяца в течение первых 12 месяцев приема, и далее периодически. При повышении активности АЛТ более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы, или наличии других показателей нарушений функции печени/заболеваний печени, не следует начинать терапию пиоглитазоном.

Если на фоне терапии пиоглитазоном активность АЛТ в сыворотке крови повышается более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, следует провести повторный анализ активности трансаминаз в сыворотке крови в кратчайшие сроки и при подтверждении показателя отменить пиоглитазон. При развитии симптомов, предполагающих нарушение функции печени: необъяснимая тошнота, рвота, боль в абдоминальной области, утомляемость, анорексия, потемнение мочи, возможность продолжения терапии следует согласовать с врачом в зависимости от лабораторных показателей. При развитии желтухи следует прекратить терапию пиоглитазоном.

У пациентов с инсулинорезистентностью и ановуляторным циклом в пременопаузальном периоде лечение тиазолидиндионами, включая пиоглитазон, может вызвать возникновение овуляции. Следствием улучшения чувствительности этих пациентов к инсулину является риск возникновения беременности, если не используются адекватные средства контрацепции. При наступлении или планировании беременности следует прекратить терапию пиоглитазоном.

Нет данных о влиянии пиоглитазона на способности к управлению транспортом или другими механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 15 мг, 30 мг

По 10 таблеток в блистер из ОПЭ/алюминиевой фольги/ПВХ/алюминиевой фольги.

По 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

31475

Условия хранения.
При температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек.
По рецепту.

Производитель.
Плива Хрватска д.о.о.
Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Республика Хорватия

Адрес для приема претензий:
119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр.1.
тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36.

Представитель фирмы А.А. Гаврюшина

31475