

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ЛС-001883- 051216

СОГЛАСОВАНО

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Диаб-норм<sup>®</sup>**

**Diab-norm<sup>®</sup>**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Диаб-норм<sup>®</sup>

**Международное непатентованное наименование:** пиоглитазон

**Лекарственная форма:** таблетки

### **Состав**

#### **на одну таблетку**

*Действующее вещество:*

Пиоглитазона гидрохлорид 16,53 мг 33,06 мг

эквивалентно пиоглитазону 15,00 мг 30,00 мг

*Вспомогательные вещества:*

Лактозы моногидрат, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат

### **Описание**

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с фаской.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения

**Код АТХ:** A10BG03

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

Гипогликемическое средство тиазолидиндионового ряда для перорального применения. Селективно стимулирует гамма-рецепторы ядра, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR $\gamma$ ). PPAR $\gamma$  рецепторы обнаруживаются в тканях, играющих важную роль в механизме действия инсулина (жировая, скелетная, мышечная ткань и печень). Активация ядерных рецепторов PPAR $\gamma$  модулирует транскрипцию ряда генов,

чувствительных к инсулину и участвующих в контроле концентрации глюкозы в крови и в метаболизме липидов. Снижая инсулинорезистентность, увеличивает расход инсулинозависимой глюкозы и снижает выброс глюкозы из печени. Снижает концентрацию триглицеридов, увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), при этом концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина в плазме крови не изменяется. В отличие от производных сульфонилмочевины не стимулирует секрецию инсулина.

#### *Фармакокинетика*

После приема внутрь абсорбция высокая, пиоглитазон обнаруживается в плазме крови через 30 минут. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается ( $TC_{max}$ ) через 2 часа, после приема пищи – через 3-4 часа. Объем распределения составляет 0,22-1,04 л/кг. Связь с белками плазмы крови составляет 99 %. Интенсивно метаболизируется путем гидроксилирования и окисления, метаболиты также частично превращаются в глюкурониды или сульфатные конъюгаты. Метаболиты пиоглитазона гидроксид (М-II и М-IV) и кетопроизводные пиоглитазона (М-III) проявляют фармакологическую активность. Основные изоферменты системы цитохрома P450, участвующие в печеночном метаболизме, – CYP2C8 и CYP3A4. Метаболизм осуществляется и с участием множества других изоферментов, включая в основном внепеченочный изофермент CYP1A1. Концентрация в плазме крови общего пиоглитазона (пиоглитазон с активными метаболитами) достигается через 24 часа при ежедневном однократном применении. Равновесная концентрация в плазме крови пиоглитазона и общего пиоглитазона достигается через 7 дней.

Выводится преимущественно с желчью через кишечник, а также почками (15-30 %) в неизменном виде или в виде метаболитов и их конъюгатов. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) пиоглитазона и общего пиоглитазона – от 3 до 7 часов и от 16 до 24 часов, соответственно.

#### **Показания к применению**

Сахарный диабет 2 типа:

- в монотерапии у пациентов (особенно с избыточной массой тела) при неэффективности диеты и физических упражнений, а также при непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его применению;
- в комбинации с метформином у пациентов (особенно с избыточной массой тела) при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии максимальными переносимыми дозами метформина;

- в комбинации с производными сульфонилмочевины у пациентов при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии максимальными переносимыми дозами производных сульфонилмочевины, которым назначение метформина противопоказано;
- в комбинации с инсулином при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне терапии инсулином у пациентов, которым назначение метформина противопоказано.

### **Противопоказания**

- Повышенная индивидуальная чувствительность к одному из компонентов препарата;
- сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз;
- сердечная недостаточность (I-IV функциональный класс по классификации NYHA);
- печеночная недостаточность (повышение активности ферментов печени в 2,5 раза выше верхней границы нормы);
- хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина [КК] менее 4 мл/мин);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- рак мочевого пузыря в настоящее время или в анамнезе;
- макрогематурия неясной этиологии.

### **С осторожностью**

Остеопороз, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP2C8.

В связи с повышением риска развития рака мочевого пузыря, переломов и заболеваний сердечно-сосудистой системы необходимо особо тщательно проводить оценку соотношения польза/риск до начала и в процессе проведения терапии пиоглитазоном у пациентов пожилого возраста.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Эффективность и безопасность пиоглитазона у беременных женщин не изучалась, поэтому применение препарата Диаб-норм<sup>®</sup> при беременности противопоказано.

Было доказано, что пиоглитазон замедляет рост плода.

Неизвестно, выводится ли пиоглитазон с грудным молоком, поэтому препарат Диаб-норм<sup>®</sup> не следует принимать женщинам в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата Диаб-норм<sup>®</sup> в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, 1 раз в сутки (независимо от времени 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.

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 пациентов пожилого возраста***

Коррекция дозы не требуется.

#### ***Пациенты с почечной недостаточностью***

Для пациентов с нарушением функции почек (КК более 4 мл/мин) коррекция дозы не требуется. О применении пиоглитазона у пациентов, находящихся на гемодиализе, данных нет. Поэтому не следует применять пиоглитазон у этой группы пациентов.

#### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Не следует применять пиоглитазон у пациентов с нарушением функции печени.

### **Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	$\geq 1/10$
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
очень редко	$< 1/10000$

частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.

### **Монотерапия пиоглитазоном**

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*

нечасто: рак мочевого пузыря.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

частота неизвестна: гиперчувствительность и аллергические реакции.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

часто: повышение массы тела.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто: гипестезия;

нечасто: бессонница.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

часто: нарушение зрения;

частота неизвестна: макулярный отек.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

часто: инфекции верхних дыхательных путей;

нечасто: синусит.

### **Комбинация пиоглитазона с метформином**

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*

нечасто: рак мочевого пузыря.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

частота неизвестна: гиперчувствительность и аллергические реакции.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

часто: анемия.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

часто: повышение массы тела;

частота неизвестна: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто: головная боль, гипестезия;

нечасто: бессонница.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

часто: нарушение зрения.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

нечасто: метеоризм.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

часто: артралгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

часто: гематурия, эректильная дисфункция.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:*

часто: перелом кости.

**Комбинация пиоглитазона с производными сульфонилмочевины**

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*

нечасто: рак мочевого пузыря.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

частота неизвестна: гиперчувствительность и аллергические реакции.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

часто: повышение массы тела;

нечасто: повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме крови, повышение аппетита, гипогликемия;

частота неизвестна: повышение активности АЛТ в плазме крови.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто: головокружение, гипестезия;

нечасто: головная боль, бессонница.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

часто: нарушение зрения;

частота неизвестна: макулярный отек.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

нечасто: вертиго.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

нечасто: метеоризм.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто: повышенное потоотделение.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

нечасто: глюкозурия, протеинурия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

нечасто: повышенная утомляемость.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:*

часто: перелом кости.

**Комбинация пиоглитазона с метформином и производными сульфонилмочевины**

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*

нечасто: рак мочевого пузыря.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

частота неизвестна: гиперчувствительность и аллергические реакции.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

очень часто: гипогликемия;

часто: повышение массы тела;

нечасто: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови;

частота неизвестна: повышение активности АЛТ в плазме крови.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто: гипестезия;

нечасто: бессонница.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

частота неизвестна: макулярный отек.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

часто: артралгия.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:*

часто: перелом кости.

**Комбинация пиоглитазона с инсулином**

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*

нечасто: рак мочевого пузыря.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

частота неизвестна: гиперчувствительность и аллергические реакции.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

часто: гипогликемия, повышение массы тела;

частота неизвестна: повышение активности АЛТ в плазме крови.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто: гипестезия;

нечасто: бессонница.

*Нарушения со стороны сердца:*

часто: сердечная недостаточность.

*Нарушения со стороны сосудов:*

очень часто: отеки.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

часто: одышка, бронхит.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

часто: боль в спине, артралгия.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:*

часто: перелом кости.

### **Постмаркетинговый опыт применения**

*Нарушения со стороны органа зрения:*

очень редко: макулярный отек.

При длительном применении пиоглитазона свыше 1 года в 6-9 % случаях у пациентов наблюдаются слабо или умеренно выраженные отеки и обычно, не требующие отмены терапии.

Нарушения зрения проявляются преимущественно в начале терапии и связаны с изменением концентрации глюкозы в плазме крови, как и при приеме других гипогликемических средств.

Получены пострегистрационные сообщения о реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших пиоглитазон. Эти реакции включают анафилаксию, ангионевротический отек и крапивницу.

Проведен обобщенный анализ нежелательных реакций, а именно переломов костей, по данным рандомизированных, двойных слепых клинических исследований с контролем (препаратом сравнения) с участием более 8100 пациентов в группах лечения пиоглитазоном и 7400 – в группах лечения препаратом сравнения длительностью до 3,5 лет. Более высокая частота переломов по сравнению с препаратом сравнения (1,7 %) наблюдалась у женщин, принимавших пиоглитазон (2,6 %). У мужчин, получавших пиоглитазон (1,3 %), по сравнению с препаратом сравнения (1,5 %) не наблюдалось увеличения частоты переломов.

В 3,5-летнем исследовании PROactive переломы зарегистрированы у 44/870 (5,1 %) женщин в группе пиоглитазона по сравнению с 23/905 (2,5%) женщинами, получавшими препарат сравнения. Не наблюдалось увеличения частоты переломов у мужчин, получавших пиоглитазон (1,7 %), по сравнению с препаратом сравнения (2,1 %).

Получены пострегистрационные сообщения о переломах костей у пациентов как мужского, так и женского пола (см. раздел «Особые указания»).



В контролируемых клинических исследованиях частота сообщений о сердечной недостаточности при лечении пиоглитазоном была такой же, как в группах лечения плацебо, метформинном и производными сульфонилмочевины, но была выше при его применении в комбинации с инсулином. В исследовании исходов у пациентов с существовавшим ранее тяжелым макрососудистым заболеванием частота встречаемости серьезной сердечной недостаточности была на 1,6 % выше при лечении пиоглитазоном, чем плацебо, при добавлении к терапии, которая включала инсулин. Однако это не приводило к увеличению смертности в этом исследовании. В данном исследовании у пациентов, получавших пиоглитазон и инсулин, отмечалась большая доля пациентов с сердечной недостаточностью среди пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет по сравнению с лицами младше 65 лет (9,7 % по сравнению с 4,0 %). У пациентов, получавших инсулинотерапию без пиоглитазона, частота встречаемости сердечной недостаточности составляла 8,2 % в возрасте  $\geq 65$  лет по сравнению с 4,0 % у пациентов младше 65 лет. Сердечная недостаточность была зарегистрирована при пострегистрационном применении пиоглитазона и чаще в тех случаях, когда пиоглитазон применяли в комбинации с инсулином или у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе.

В исследованиях с активным препаратом сравнения среднее увеличение массы тела при лечении пиоглитазоном, применяемым в качестве монотерапии, составляло 2-3 кг за один год. Оно было аналогичным тому, что наблюдалось в группе активного контроля производными сульфонилмочевины. В клинических исследованиях комбинированной терапии добавление пиоглитазона к метформину приводило к среднему увеличению массы тела за год на 1,5 кг, а добавление к производному сульфонилмочевины – на 2,8 кг. В группах препарата сравнения добавление сульфонилмочевины к метформину приводило к среднему увеличению массы тела на 1,3 кг, а добавление метформина к производному сульфонилмочевины – к среднему снижению массы тела на 1,0 кг.

В клинических исследованиях с пиоглитазоном частота встречаемости повышения сывороточной активности АЛТ более чем в 3 раза выше верхней границы нормы была аналогичной показателю в группе плацебо, но меньше, чем в группах препарата сравнения, метформина или производного сульфонилмочевины. Средние значения сывороточной активности ферментов печени снижались при лечении пиоглитазоном. Редкие случаи повышения сывороточной активности ферментов печени и гепатоцеллюлярной дисфункции имели место при пострегистрационном применении. Хотя в очень редких случаях сообщалось о летальном исходе, причинно-следственная связь не была установлена.

## **Передозировка**

*Симптомы:* гипогликемия (в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином).

*Лечение:* в случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию, основываясь на клинической симптоматике и лабораторных показателях.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Фармакокинетических исследований при одновременном применении пиоглитазона и контрацептивов для приема внутрь не проводилось.

Применение других тиазолидиндионов одновременно с контрацептивами для приема внутрь, содержащими этинилэстрадиол или норэтистерон, сопровождалось снижением на 30 % концентрации обоих гормонов в плазме крови, что может привести к значительному снижению контрацептивного эффекта. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении пиоглитазона и контрацептивов для приема внутрь.

Не отмечается изменений фармакокинетики при одновременном применении пиоглитазона с глипизидом, дигоксином, варфарином, метформинном.

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

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

В исследованиях *in vitro* обнаружено, что кетоконазол значительно подавляет метаболизм пиоглитазона. Следует проводить более тщательный контроль концентрации глюкозы крови у пациентов, получающих одновременно пиоглитазон и кетоконазол.

Увеличивается риск развития гипогликемических состояний при одновременном применении пиоглитазона и инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь.

В этом случае необходимо снижение дозы одновременно применяемых гипогликемических лекарственных средств.

Как сообщается, одновременное применение пиоглитазона с рифампицином (индуктором системы цитохрома P450 2C8) приводит к снижению AUC пиоглитазона на 54 %. При необходимости доза пиоглитазона может быть увеличена в случае одновременного применения рифампицина. Должна быть рассмотрена возможность проведения тщательного мониторинга контроля гликемии (см. раздел «Особые указания»).

## **Особые указания**

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

### *Овуляция*

У пациенток с синдромом поликистозных яичников с инсулинорезистентностью и ановуляторным циклом в предменопаузальном 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 препаратом Диаб-норм®.

### *Гематологические изменения*

Применение пиоглитазона может вызывать снижение показателей гемоглобина и гематокрита. Эти изменения могут быть связаны с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) и не связаны с другими значительными гематологическими клиническими эффектами.

### *Отёки*

Пиоглитазон должен применяться с осторожностью у пациентов, склонных к отекам.

### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

На фоне применения пиоглитазона возможна задержка жидкости и увеличение ОЦК, что может привести к развитию или усугублению течения сердечной недостаточности, следовательно при ухудшении состояния сердечно-сосудистой системы следует прекратить прием пиоглитазона.

Пациентам, у которых имеется хотя бы один фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), лечение следует начинать с минимальной дозы и постепенно ее повышать. Необходимо своевременно выявлять начальные симптомы ХСН, повышение массы тела (может свидетельствовать о развитии ХСН) или развитие отеков, особенно у пациентов со сниженным сердечным выбросом. В случае развития ХСН препарат Диаб-норм® немедленно отменяют.

Были получены пострегистрационные сообщения о случаях сердечной недостаточности при применении пиоглитазона в комбинации с инсулином или у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе. Пациенты должны наблюдаться на предмет наличия признаков и симптомов сердечной недостаточности, увеличения массы тела и отеков при применении пиоглитазона в комбинации с инсулином. Поскольку и инсулин, и

пиоглитазон связаны с задержкой жидкости, их одновременное применение может увеличить риск развития отеков. В пострегистрационном периоде случаи периферических отеков и сердечной недостаточности были отмечены у пациентов при одновременном применении пиоглитазона и нестероидных противовоспалительных препаратов, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. Пиоглитазон следует отменить при каком-либо ухудшении сердечно-сосудистого состояния пациента.

Исследование сердечно-сосудистых исходов при лечении пиоглитазоном было проведено с участием пациентов в возрасте до 75 лет с сахарным диабетом 2 типа и существующим ранее тяжелым макрососудистым заболеванием. Пиоглитазон или плацебо добавляли к уже проводимой противодиабетической и сердечно-сосудистой терапии на срок длительностью до 3,5 лет. В этом исследовании было показано увеличение числа сообщений о случаях сердечной недостаточности, однако это не привело к увеличению смертности в данном исследовании.

#### *Увеличение массы тела*

В клинических исследованиях с применением пиоглитазона были получены данные, подтверждающие дозозависимость увеличения массы тела, которое может быть вызвано увеличением жира, а в некоторых случаях связано с задержкой жидкости. В некоторых случаях увеличение массы тела может быть симптомом сердечной недостаточности, поэтому следует внимательно следить за массой тела. Пациентам с сахарным диабетом следует контролировать питание. Пациентов следует предупредить о необходимости строгого соблюдения низкокалорийной диеты.

#### *Влияние на функцию печени*

Пиоглитазон может вызывать нарушение функции печени. До начала лечения и периодически во время терапии следует контролировать сывороточную активность «печеночных» ферментов. Если активность АЛТ превышает в 2,5 раза верхнюю границу нормы, или при наличии других симптомов печеночной недостаточности, применение пиоглитазона противопоказано. Начало или продолжение терапии пиоглитазоном у пациентов с незначительным повышением сывороточной активности «печеночных» ферментов должно проводиться с осторожностью, при этом необходимо более часто проверять активность «печеночных» ферментов в плазме крови. Если при 2-х последовательных исследованиях сывороточную активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза или у пациента развивается желтуха, лечение пиоглитазоном немедленно прекращают. Если у пациента возникают симптомы, предполагающие нарушение функции печени (необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, слабость, анорексия, потемнение мочи) следует немедленно исследовать сывороточную активность

«печеночных» ферментов. Решение о возможности дальнейшего применения пиоглитазона должно основываться на показателях лабораторных тестов.

Пиоглитазон повышает чувствительность тканей к инсулину, что повышает риск развития гипогликемии у пациентов, получающих комбинированную терапию, содержащую производные сульфонилмочевины или инсулин. Может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Применение комбинации с инсулином следует рассматривать с осторожностью у лиц пожилого возраста из-за повышенного риска развития тяжелой сердечной недостаточности.

Учитывая риски, связанные с возрастом (особенно, для рака мочевого пузыря, переломов и сердечной недостаточности), у пациентов пожилого возраста следует тщательно оценивать соотношение польза/риск до и во время лечения.

Пиоглитазон может вызывать или усугублять отек макулы, что может привести к снижению остроты зрения.

Пиоглитазон может повышать частоту переломов костей у женщин. Некоторые эпидемиологические исследования показали аналогичное повышение риска переломов, как у мужчин, так и у женщин. Риск переломов следует рассматривать с точки зрения длительного лечения пациентов, получающих пиоглитазон.

#### *Рак мочевого пузыря*

По данным мета-анализа клинических исследований у пациентов, получавших пиоглитазон, рак мочевого пузыря развивался чаще (19 случаев из 12506 пациентов, 0,15 %), по сравнению с контрольной группой (7 случаев из 10212 пациентов, 0,07 %) ( $p=0,029$ ). После исключения из исследования пациентов, у которых длительность лечения исследуемым препаратом составляла менее 1 года до установления диагноза рака мочевого пузыря, осталось 7 (0,06 %) случаев в группе с пиоглитазоном и 2 случая (0,02 %) – в контрольной группе. Эпидемиологические данные также свидетельствуют о небольшом увеличении риска развития рака мочевого пузыря у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших пиоглитазон, особенно в течение максимального срока терапии в самых высоких кумулятивных дозах. При кратковременном лечении нельзя исключить возможный риск развития рака мочевого пузыря.

Эпидемиологические данные также свидетельствуют о небольшом увеличении риска развития рака мочевого пузыря у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавшим лечение пиоглитазоном, хотя не во всех исследованиях было выявлено статистически значимое повышение риска.

Перед началом терапии пиоглитазоном необходимо оценить факторы риска развития рака мочевого пузыря (возраст, курение, воздействие некоторых профессиональных факторов и химиотерапевтических средств, например, циклофосфида, или предшествующая лучевая терапия органов малого таза в анамнезе).

До начала терапии пиоглитазоном необходимо выяснить причину макрогематурии. При появлении макрогематурии или других симптомов (в т. ч. дизурия или неотложные позывы к мочеиспусканию) во время терапии пиоглитазоном необходимо немедленно обратиться к врачу.

**Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (например, управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами)**

Учитывая побочные действия препарата Диаб-норм<sup>®</sup> необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таблетки 15 мг, 30 мг.

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОРА/АL/PVC (полиамид (матовый)/фольга алюминиевая/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

4 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование и адрес держателя или владельца регистрационного удостоверения**

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

**Производитель (Все стадии производства)**

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

**Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:**

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы

