

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PIOGLITAZON PLIVA / ПИОГЛИТАЗОН ПЛИВА 15 mg таблети
PIOGLITAZON PLIVA / ПИОГЛИТАЗОН ПЛИВА 30 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 15 mg пиоглитазон во форма на пиоглитазон хидрохлорид.

Една таблета содржи 30 mg пиоглитазон во форма на пиоглитазон хидрохлорид

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

Пиоглитазон Плива таблети од 15 mg се светло розови до светло розови мермерно прошарани, тркалезни, биконвексни таблети со втисната ознака PG на едната страна и 15 на другата страна.

Пиоглитазон Плива таблети од 30 mg се светло розови до светло розови мермерно прошарани, тркалезни, биконвексни таблети со втисната ознака PG на едната страна и 30 на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Пиоглитазон е индициран како втора или трета линија на третман на дијабетес мелитус тип 2 како што е опишано подолу:

како монотерапија

- кај возрасни пациенти (особено пациенти со прекумерна телесна тежина), неадекватно контролирани со диета и вежби за кои метформин не е соодветен заради контраиндикации или неподносливост

како двојна перорална терапија во комбинација со

- метформин, кај возрасни пациенти (особено пациенти со прекумерна телесна тежина) со недоволна контрола на гликемијата и покрај монотерапија со метформин во максимална поднослива доза
- сулфониуреа, единствено кај возрасни пациенти кои покажуваат неподносливост на метформин или кај кои метформин е контраиндициран, и кај оние со недоволна контрола на гликемија и покрај монотерапија со сулфониуреа во максимална поднослива доза.

како тројна перорална терапија во комбинација со



- метформин и сулфонилуреа, кај возрасни пациенти (особено пациенти со прекумерна телесна тежина) со недоволна контрола на гликемија и покрај двојната перорална терапија.
- пиоглитазон е исто така индициран во комбинација со инсулин кај возрасни пациенти со тип 2 дијабетес мелитус со недоволна контрола на гликемија со инсулин и за кои метформин е несоодветен заради контраиндикации или неподносливост (видете дел 4.4).

По воведување на терапијата со пиоглитазон, пациентите треба да се прегледаат по 3 до 6 месеци за да се процени адекватниот одговор на третманот (на пр. редукција во HbA1c). Кај пациенти кај кои нема соодветен одговор, употребата на пиоглитазон треба да се прекине. Со оглед на потенцијалните ризици од продолжена терапија, лекарите кои го препишуваат лекот треба и понатаму рутински да проценуваат дека бенефитот од пиоглитазон се одржува (видете дел 4.4.)

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Третманот со пиоглитазон може да се започне со 15 mg или 30 mg еднаш дневно. Дозата може постепено да се зголемува до најмногу 45 mg еднаш дневно.

Во комбинација со инсулин, со истата доза на инсулин може да се продолжи и по воведување на терапијата со пиоглитазон. Ако пациентите пријават хипогликемија, дозата на инсулин треба да се намали.

Посебна популација

Повозрасни пациенти:

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасни пациенти (видете дел 5.2). Лекарите треба да го започнат лекувањето со најниската достапна доза и постепено да ја зголемуваат, особено кога пиоглитазон се применува во комбинација со инсулин (видете дел 4.4 Задршка на течности и срцева слабост).

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата за пациенти со нарушена ренална функција (креатинин клиренс >4 ml/min) (видете дел 5.2). Нема достапни информации за пациенти кои се на дијализа, поради што пиоглитазон не треба да се користи кај такви пациенти.

Хепатално нарушување

Пиоглитазон не треба да се користи кај пациенти со нарушена функција на хепарот (видете дел 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на пиоглитазон кај деца и адолесценти под 18 години. Нема достапни податоци.



Начин на употреба

Таблетите пиоглитазон се земаат перорално еднаш дневно со или без храна. Таблетите се голтаат со чаша вода.

4.3. Контраиндикации

Пиоглитазон е контраиндициран кај пациенти со:

- преосетливост на активната супстанција или на било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1
- срцева слабост или историја на срцева слабост (NYHA стадиуми I до IV)
- оштетување на функцијата на хепарот
- дијабетичка кетоацидоза
- постоечки карцином на мочниот меур или историја на карцином на мочниот меур,
- неиспитана макроскопска хематурија

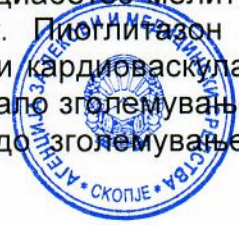
4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Задршка на течности и срцева слабост

Пиоглитазон може да предизвика задршка на течности, што може да ја влоши или да предизвика срцева слабост. При третирањето на пациенти кои имаат најмалку еден фактор на ризик од развој на конгестивна срцева слабост (на пр. претходен инфаркт на миокардот или симптоматска коронарна артериска болест или кај повозрасна старосна група), лекарите треба да почнат со најмалата достапна доза и постепено да ја зголемуваат дозата. Пациентите треба да се следат поради знаци и симптоми на срцева слабост, зголемување на телесната тежина или појава на едеми особено оние со редуцирани срцеви резерви.

По ставање на лекот во промет имало пријавени случаи на срцева слабост кога пиоглитазон бил користен во комбинација со инсулин или кај пациенти со историја на срцева слабост. Затоа пациентите треба да се следат поради знаци и симптоми на срцева слабост, зголемување на телесната тежина или појава на едеми кога пиоглитазон се користи во комбинација со инсулин. Бидејќи инсулин и пиоглитазон се поврзуваат со задршка на течности, истовремената администрација може да го зголеми ризикот од едеми. По ставање на лекот во промет, исто така се пријавени случаи на периферен едем и срцева слабост кај пациенти кои истовремено земале пиоглитазон и нестероидни антиинфламаторни лекови вклучувајќи и селективни инхибитори на COX-2. Лекувањето со пиоглитазон треба да се прекине ако се појави било какво нарушување во кардиолошкиот статус.

Испитување на кардиоваскуларниот исход при примена на пиоглитазон е извршено кај пациенти под 75 години возраст со тип 2 дијабетес мелитус и предходно постоечка голема макроваскуларна болест. Пиоглитазон или плацебо биле додадени на постоечката антидијабетска и кардиоваскуларна терапија во период до 3,5 години. Ова испитување покажало зголемување на пријави на срцева слабост, но сепак ова не довело до зголемување на морталитетот во ова испитување.



Повозрасни пациенти

Внимателно треба да се размисли за комбинирана употреба со инсулин кај повозрасни пациенти заради зголемен ризик од сериозна срцева слабост. Заради ризикот поврзан со возраста (особено карцином на мочниот меур, фрактури и срцева слабост), внимателно треба да се разгледа однос помеѓу придобивките и ризиците пред и за време на третманот на повозрасни пациенти.

Карцином на мочниот меур

Во мета анализа на контролирани клинички испитувања, почесто се пријавени случаи на карциноми на мочниот меур со пиоглитазон (19 случаи од 12506 пациенти, 0,15%) отколку во контролните групи (7 случаи од 10212 пациенти, 0,07%) $HR=2,64$ (95% CI 1,11-6,31, $P=0,029$). По исклучувањето на пациентите кои биле изложени на испитување на лекот помалку од една година во времето на дијагноза на карцином на мочниот меур, имало 7 случаи (0,06%) на пиоглитазон и 2 случаи (0,02%) во контролните групи. Епидемиолошките студии исто така укажуваат на мало зголемување на ризикот од карцином на мочниот меур кај пациенти со дијабетес третирани со пиоглитазон, иако сите студии не идентификуваат статистички значаен зголемен ризик.

Пред почетокот на третманот со пиоглитазон треба да се проценат факторите на ризик за карцином на мочниот меур (ризиците вклучуваат возраст, пушење во анамнезата, изложеност на некои супстанции или хемотерапевтски лекови на пр. циклофосфамид или претходен радијациски третман во пелвичната регија). Пред почеток на третманот со пиоглитазон, треба да се провери секоја макроскопска хематурија.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат лекарска помош ако во текот на третманот развијат макроскопска хематурија или други симптоми како дизурија или ненадејна потреба за мокрење.

Следење на функцијата на хепарот

По ставање на лекот во промет, забележани се ретки случаи на хепатоцелуларна дисфункција (видете дел 4.8). Се препорачува, заради тоа, кај пациентите третирани со пиоглитазон да се вршат периодични контроли на ензимите на црниот дроб. Ензимите на црниот дроб треба да се проверат пред воведувањето на терапијата со пиоглитазон кај сите пациенти. Терапијата со пиоглитазон не треба да се воведува кај пациенти со покачени базални нивоа на ензимите на хепарот ($ALT > 2,5$ пати над горна граница на нормални вредности) или со друг доказ на заболување на хепарот.

По воведувањето на терапијата со пиоглитазон, се препорачува повремен мониторинг на ензимите на хепарот врз основа на клиничката процена. Ако ALT нивоата се покачат над 3 пати над горна граница на нормалните вредности за време на терапијата со пиоглитазон, треба да се направи повторна проценка на нивоата на ензими на хепарот колку што е можно побрзо. Ако ALT нивоата останат зголемени 3 пати над горната граница на нормалните вредности, терапијата со пиоглитазон треба да се прекине. Ако некој пациент развие симптоми кои упатуваат на хепатална дисфункција, кои може да вклучуваат необјаслива мачнина, повраќање, абдоминална болка,

замор, анорексија и/или темна урина, треба да се проверат ензимите на хепарот. Одлуката дали пациентот да продолжи со терапијата со пиоглитазон треба да се донесе врз основа на клиничката проценка зависно од лабораториските наоди. Ако се забележи жолтица, терапијата со лекот треба да се прекине.

Зголемување на телесната тежина

При клиничките испитувања со пиоглитазон забележано е зголемување на телесната тежина поврзано со дозата, што може да биде последица од акумулација на масти, а во некои случаи поврзано со ретенција на течност. Во некои случаи зголемувањето на тежината може да биде симптом за срцева слабост, заради што внимателно треба да се следи телесната тежина. Дел од третманот на дијабетес е контрола со диета. Пациентите треба да се советуваат строго да се приджуваат кон исхрана со ограничен внес на калории.

Хематологија

Имало мало намалување во средниот хемоглобин (4% релативна редукција) и хематокритот (4,1% релативна редукција) за време на терапијата со пиоглитазон, што може да се објасни со хемодилуција. Слични промени биле забележани кај пациенти третирани со метформин (хемоглобин 3 – 4 % и хематокрит 3,6 – 4,1% релативни редукции) и во помал обем кај пациенти третирани со сулфониуреа и инсулин (хемоглобин 1 – 2 % и хематокрит 1 – 3,2% релативни редукции) во компаративните контролирани испитувања со пиоглитазон.

Хипогликемија

Како последица на зголемена чувствителност на инсулин, пациентите кои примале пиоглитазон како двојна или тројна перорална терапија со сулфониуреа или во двојна терапија со инсулин, може да бидат изложени на ризик од хипогликемија зависна од дозата, па така можеби ќе биде неопходно да се намали дозата на сулфониуреа или инсулин.

Заболувања на очите

По ставање на лекот во промет забележани се случаи на новонастанат или влошен постоечки дијабетски макуларен едем со намалена острина на видот со тиазолидиндиони, вклучувајќи го и пиоглитазон. Многу од овие пациенти пријавиле истовремен периферен едем. Не е јасно дали има директна врска помеѓу пиоглитазон и макуларниот едем, но лекарите кои го препишуваат лекот треба да бидат предупредени за можноста од појава на макуларен едем ако пациентите пријават пореметувања во острината на видот; треба да се земе во предвид упатување на пациентите на соодветен офталмолошки преглед.

Друго

Зголемена инциденца на коскени фрактури кај жени забележана е во анализа на збирни податоци за несакани дејства на фрактури на коски добиени од рандомизирани, контролирани, двојно слепи клинички испитувања во повеќе од 8100 со пиоглитазон и 7400 со компаратор лекувани пациенти, кои биле на третман до 3,5 години.



Фрактури биле забележани кај 2,6 % од жените кои земале пиоглитазон во споредба со 1,7 % од жените кои земале споредбен лек. Не е забележано зголемување на стапката на фрактури кај мажи лекувани со пиоглитазон (1,3%) во однос на споредбениот лек (1,5%).

Пресметаната инциденца на фрактури изнесувала 1,9 фрактури на 100 пациент - години кај жените лекувани со пиоглитазон и 1,1 фрактури на 100 пациент - години кај жени третирани со споредбениот лек. Забележаното зголемување на ризикот од фрактури кај жени во оваа група податоци изнесува 0,8 % фрактури на 100 пациент - години на употреба.

Во PROactive студијата за кардиоваскуларен ризик, во траење од 3,5 години, 44/870 (5,1 %; 1,0 фрактури на 100 пациент - години) на пациентки лекувани со пиоглитазон доживеале фрактури во споредба со 23/905 (2,5 %, 0,5 фрактури на 100 пациент - години)) на пациентки лекувани со компаративен лек. Не било забележано зголемување на стапката на фрактури кај мажи лекувани со пиоглитазон (1,7%) наспроти оние на компаратор (2,1%) .

Некои епидемиолошки испитувања укажуваат на подеднакво зголемен ризик од фрактури и кај мажи и кај жени.

Ризикот од фрактури треба да се земе предвид при долготраен третман на пациентите со пиоглитазон.

Како последица на зголеменото дејство на инсулинот, третманот со пиоглитазон кај пациентки со полицистичен оваријален синдром може да доведе до враќање на овулација. Кај овие пациентки постои ризик од забременување. Пациентките треба да бидат свесни за ризикот од бременост и ако пациентката сака да забремене или ако се случи бременост, третманот треба да се прекине (видете дел 4.6).

Пиоглитазон треба да се користи со претпазливост за време на истовремено земање со инхибитори на цитохром P450 2C8 (на пр. гемфиброзил) или индуктори (на пр. римфампицин). Потребен е внимателен мониторинг на гликемиската контрола. Треба да се размисли за прилагодување на дозата на пиоглитазон во рамките на препорачаното дозирање или треба да се земат во предвид промени во третманот на дијабетесот (видете дел 4.5).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Испитувањата на интеракции покажале дека пиоглитазон нема релевантно дејство ниту на фармакокинетиката ниту на фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Истовремена администрација на пиоглитазон со сулфонилуреа не влијае врз фармакокинетиката на сулфонилуреа. Испитувањата кај луѓе не укажуваат на индукција на главниот индуцибилен цитохром P450, 1A, 2C8/9 и 3A4. *In vitro* испитувањата не покажале инхибиција на ниту еден подтип на цитохром P450. Не се очекуваат интеракции со супстанции кои се метаболизираат од овие ензими, на пр. перорални контрацептивни средства, циклоспорин, блокатори на калциумовите канали, и HMGCoA редуктаза инхибитори.

Коадминистрацијата на пиоглитазон со гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) е пријавено дека довела до 3-кратно покачување на AUC на



пиоглитазон. Заради тоа што постои можност за пораст на дозно-зависните несакани реакции, може да биде потребно намалување на дозата на пиоглитазон кога се дава истовремено гемфиброзил. Се препорачува внимателен мониторинг на контролата на гликемијата (видете дел 4.4). Пријавено е дека коадминистрација на пиоглитазон со рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) довела до 54% намалување на AUC на пиоглитазон. Дозата на пиоглитазон може да има потреба да се зголеми кога истовремено се администрира со рифампицин. Се препорачува внимателен мониторинг на контрола на гликемијата (видете дел 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост:

Нема соодветни податоци за одредување на безбедноста на пиоглитазон за време на бременост кај луѓе.

Во испитувања извршени со пиоглитазон на животни била очигледна рестрикција на феталниот раст. Ова се препишувало на дејството на пиоглитазон во намалувањето на хиперинсулинемија кај мајката и зголемена инсулинска резистенција која се јавува за време на бременост со тоа редуирајќи ја расположивоста на метаболните супстрати за феталниот раст. Релевантноста на таквиот механизам кај човекот не е јасна и пиоглитазон не треба да се користи за време на бременост.

Доење:

Пиоглитазон се покажало дека е присутен во млекото на стаорците. Не е познато дали пиоглитазон се излачува во мајчиното млеко. Затоа, пиоглитазон не треба да се дава на жени кои дојат.

Плодност

Во испитувањата на влијанието врз плодноста кај животни немало влијание врз копулацијата, оплодувањето или индексот на плодност.

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила или ракување со машини

Не е утврдено дејство врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини. Меѓутоа, пациентите кои ќе почувствуваат пречки во видот мора да бидат внимателни во текот на управувањето со моторни возила или работа со машини.

4.8 Несакани дејства

Табеларен приказ на несакани дејства

Пријавените несакани дејства повеќе (>0,5%) отколку кај плацебо и како повеќе од еден изолиран случај кај пациенти кои примале пиоглитазон во двојно слепите студии се наведени подолу како MedDRA поими, според класификација на органски системи и апсолутна зачестеност.

Зачестеноста е дефинирана на следниот начин: многу чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$, и $< 1/10$; помалку чести $\geq 1/1000$, и $< 1/100$; ретки $\geq 1/10000$, и $< 1/1000$; многу ретки $< 1/10000$), непознато (не може да се процени од достапните податоци).



Во секое групирање на зачестеноста, несаканите дејства се прикажани по редослед на намалување на инциденцата и сериозноста.

Несакани дејства	Зачестеност на несаканите дејства на пиоглитазон според режимот на третман				
	Монотерапија	Комбинација			
		Со метформин	Со сулфониуреа	Со метформин и сулфониуреа	Со инсулин
Инфекции и инфестации					
Инфекции на горниот респираторен тракт	често	често	често	често	често
Бронхитис					често
Синузитис	помалку често	помалку често	помалку често	помалку често	помалку често
Неоплазми бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи)					
Рак на мочен меур	помалку често	помалку често	помалку често	помалку често	помалку често
Нарушувања на крвта и лимфниот систем					
анемија		често			
Нарушувања на имунолошкиот систем					
Пречувствителност и алергиски реакции ¹	непознато	непознато	непознато	непознато	непознато
Нарушувања на метаболизмот и исхраната					
Хипогликемија			помалку често	многу често	често
Зголемен апетит			помалку често		
Нарушувања на нервниот систем					
Хипоестезија	често	често	често	често	често
Главоболка		често	помалку често		
вртоглавица			често		
Инсомнија	помалку често	помалку често	помалку често	помалку често	помалку често
Нарушувања на очите					
Визуелни нарушувања ²	често	често	помалку често		
Макуларен едем	непознато	непознато	непознато	непознато	непознато
Нарушувања на увото и лабиринтот					
Вертиго			помалку често		
Срцеви нарушувања					
Срцево затајување (слабост) ³					често
Респираторни нарушувања, торакални и медијастинални					
Диспнеја					често



Нарушувања на гастроинтестиналниот систем					
Флатуленција		помалку често	често		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво					
Потење			помалку често		
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво					
Фрактури на коски ⁴	често	често	често	често	често
Артралгија		често		често	често
Болка во грбот					често
Ренални и уринарни нарушувања					
Хематурија		често			
Гликозурија			помалку често		
Протеинурија			помалку често		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојки					
Еректилна дисфункција		често			
Општи нарушувања и реакции на местата на примена					
Едем ⁵					многу често
Замор			помалку често		
Испитувања					
Зголемување на телесната тежина ⁶	често	често	често	често	често
Зголемена вредност на креатинин фосфокиназа во крвта				често	
Зголемени вредности на лактат дехидрогеназа			помалку често		
Зголемени вредности на аланин аминотрансфераза ⁷	непознато	непознато	непознато	непознато	непознато

Опис на одбрани несакани дејства

¹ По ставање на лекот во промет, кај пациенти кои се третирани со пиоглитазон пријавени се случаи хиперсензитивни реакции. Овие реакции вклучуваат анафилаксија, ангиоедем и уртикарија.

² Визуелни нарушувања пријавени се главно рано во текот на третманот и е поврзано со промени на гликоза во крвта заради привремена промена во тургорот и рефрактивниот индекс на леќите каков што се гледа и кај другите хипогликемиски терапии.



³Во контролирани клинички испитувања инциденцата на пријави за срцева слабост при третман со пиоглитазон била иста како кај групите третирани со плацебо, метформин и сулфонилуреа, но била зголемена кога била употребена комбинирана терапија со инсулин. Во испитувањата кај пациенти со постоечко тешко макроваскуларно заболување, инциденцата на сериозна срцева слабост била 1,6% повисока со пиоглитазон отколку со плацебо, кога се додавал на терапија која вклучувала инсулин. Сепак, ова не довело до покачување на морталитетот во оваа студија. Во исто испитување кај пациенти кои примиле пиоглитазон и инсулин, забележливо е повисок процент на пациенти со срцева слабост кај пациентите ≥ 65 години во однос на оние под 65 години (9,7% во однос на 4,0%). Кај пациенти на инсулин без пиоглитазон, инциденцата на срцева слабост изнесувала 8,2% кај пациенти ≥ 65 години во однос на 4,0% кај пациенти под 65 години. Срцева слабост била пријавена при ставање на лекот пиоглитазон во промет, но почесто кога пиоглитазон бил користен во комбинација со инсулин или кај пациенти со историја на срцева слабост.

⁴Спроведената анализа на збирни податоци за несакани дејства на фрактури на коски од рандомизирани, контролирани со споредбен лек, двојно слепи клинички испитувања кај повеќе од 8100 пациенти во групи третирани со пиоглитазон и 7400 пациенти во групи третирани со споредбен лек во траење од 3,5 години. Зголемена стапка на фрактури била забележана кај жени кои примале пиоглитазон (2,6%) наспроти споредбен лек (1,7%). Не било забележана зголемен дел на фрактури кај мажи лекувани со пиоглитазон (1,3%) во споредба со мажите лекувани со споредбен лек (1,5%). Во испитувањето PROactive во траење од 3,5 години, 44/870 (5,1%) пациентки третирани со пиоглитазон доживеале фрактури во споредба со 23/905 (2,5%) пациентки третирани со споредбен лек. Не било забележано зголемување на стапката на фрактури кај мажи лекувани со пиоглитазон (1,7%) наспроти оние лекувани со споредбен лек (2,1%). По ставање на лекот во промет биле пријавени фрактури на коските и кај машки и кај женски пациенти (видете дел 4.4)

⁵Едем е пријавен кај 6-9% од пациентите третирани со пиоглитазон во текот на една година во контролирани клинички испитувања. Стапките на јавување на едемот за компаративните групи (сулфонилуреа, метформин) биле 2 – 5%. Пријавите на едем биле генерално благи до умерени и обично не бил потребен прекин на третманот.

⁶Во испитувања контролирани со активен споредбен лек, просечното зголемување на телесната тежина во текот на монотерапија со пиоглитазон изнесувало 2-3kg во текот на една година. Тоа е слично на она забележано кај сулфонилуреа како активна споредбена група. Додавањето на пиоглитазон на метформин во комбинирано испитување резултирало со просечно зголемување на телесната тежина во текот на една година за 1,5 kg, а додавањето на сулфонилуреа за 2,8 kg. Во групите кои примале споредбен лек, додавањето на сулфонилуреа на метформин резултирало со просечно зголемување на телесната тежина за 1,3 kg, а додавањето на метформин на сулфонилуреа со просечно намалување на телесната тежина за 1 kg.



⁷Во клиничките испитувања со пиоглитазон инциденцата на зголемување на ALT повеќе од три пати над горната граница на нормалната вредност била еднаква на плацебо, но помала од онаа забележана во групи кои како споредбен лек примале метформин или сулфонилуреа. Просечните вредности на ензимите на хепарот се намалиле со третманот со пиоглитазон. По ставање на лекот во промет забележани се ретки случаи на зголемување на ензимите на хепарот и хепатоцелуларна дисфункција. Иако во многу ретки случаи се пријавени смртни исходи, причинската поврзаност со пиоглитазон не е утврдена.

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавувањето на сомневање за несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот придобивки и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот.

4.9 Предозирање

Во клинички испитувања пациентите земале пиоглитазон во дози повисоки од препорачаната највисока доза од 45 mg дневно. Максималната пријавена доза од 120 mg /ден за период од 4 дена, потоа 180 mg /ден за период од седум дена не била поврзана со појава на било какви симптоми.

Хипогликемија може да се јави во комбинација со препарати на сулфонилуреа или инсулин. Симптоматски и општи супортивни мерки треба да се превземат во случај на предозирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: препарати за третман на дијабетес (антидијабетици); лекови за намалување на гликоза во крвта (исклучувајќи инсулини); АТC-код: A10 BG 03.

Дејството на пиоглитазон може да бидат посредувани преку намалување на инсулинската резистенција. Се мисли дека пиоглитазон дејствува преку активација на специфични рецептори во јадрото (пероксизомален активиран пролифератор гама рецептор) кој доведува до зголемена инсулинска чувствителност на хепарот, мастите и скелетните мускулни клетки кај животните. Се покажало дека третманот со пиоглитазон го редуцира ослободувањето на глукоза од хепарот и го зголемува искористувањето на глукоза во периферните органи во случај на инсулинска резистенција.

Контролата на гликемија на гладно и по оброк е подобрена кај пациенти со Тип 2 дијабетес мелитус. Подобрената гликемиска контрола е поврзана со намалување на концентрациите на инсулин во плазмата на гладно и по оброк. Едно клиничко испитување со пиоглитазон во споредба со гликлазид како монотерапија било продолжено на две години со цел да се оцени времето до престанок на одговор на третманот (дефиниран како појава на



HbA_{1c} $\geq$ 8,0% после првите шест месеци терапија). Kaplan-Meier анализа покажала пократко време до престанок на одговор на третманот кај пациенти третирани со гликлазид, во споредба со пиоглитазон. По две години, контролата на гликемијата (дефинирана како HbA_{1c} < 8,0%) била одржувана кај 69% од пациентите третирани со пиоглитазон во споредба со 50% од пациентите на гликлазид. Во едно двегодишно испитување на комбинирана терапија во која се споредува пиоглитазон со гликлазид кога се додал метформин, гликемиската контрола мерена како просечна промена во однос на почетната вредност на HbA_{1c} била слична помеѓу третираните групи по една година. Степенот на влошување на HbA_{1c} за време на втората година бил помал при терапија со пиоглитазон отколку со гликлазид.

Во едно плацебо-контролирано испитување, пациентите со неадекватна контрола на гликемијата и покрај тримесечен период на оптимизација на терапијата со инсулин, биле рандомизирани во групи лекувани со пиоглитазон или плацебо за период од 12 месеци. Пациентите кои примале пиоглитазон имале просечна редукција во HbA_{1c} од 0,45% во споредба со оние кои продолжиле само со инсулин, и редукција на дозата на инсулин кај групата третирана со пиоглитазон.

НОМА анализата покажува дека пиоглитазон ја подобрува функцијата на бета клетките и ја зголемува чувствителноста на инсулин. Двегодишни клинички испитувања укажале на одржување на ова дејство.

Во едногодишни клинички испитувања, пиоглитазон конзистентно давал статистички значајна редукција на албумин/креатинин односот во споредба со почетните вредности.

Дејството на пиоглитазон (45 mg монотерапија наспроти плацебо) била проучувана во едно мало 18-неделно испитување кај пациенти со Тип 2 дијабетес. Терапијата со пиоглитазон била поврзана со значително зголемување на телесната тежина. Висцералното масно ткиво било значително намалено, додека имало зголемување на екстра-абдоминалната маса на масното ткиво. Слични промени во дистрибуцијата на масното ткиво во организмот при терапија со пиоглитазон биле придружувани со подобрување во чувствителноста на инсулин. Во повеќето клинички испитувања биле регистрирани редуцирани вкупни вредности на триглицеридите и слободните масни киселини во плазмата, и покачени нивоа на HDL-холестерол споредено со плацебо, со мали но не и клинички значајни покачувања на нивоата на LDL-холестеролот.

Во клинички испитувања во траење до две години, пиоглитазон ги редуцирал вкупните триглицериди и слободни масни киселини во плазмата, а ги зголемил нивоата на HDL-холестерол во споредба со плацебо, метформин или гликлазид. Пиоглитазон не предизвикал статистички значајни покачувања на нивоата на LDL холестерол споредено со плацебо, додека редукции биле регистрирани при терапија со метформин и гликлазид. Во едно 20-неделно испитување, покрај редуцирање на нивоата на триглицеридите на гладно, пиоглитазон ја редуцира постпрандијалната хипертриглицеридемија преку дејство врз апсорбираните, како и врз

синтезираните триглицериди во хепарот. Овие дејства биле независни од дејството на пиоглитазон врз гликемијата и биле статистички значајно различни од глибенкламид.

Во PROactive испитувањето на кардиоваскуларен исход во кое учествувале 5238 пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и предходно постоечко тешко макроваскуларно заболување биле рандомизирани во групата која примала пиоглитазон или плацебо покрај постоечка антидијабетска и кардиоваскуларна терапија, за период до 3,5 години. Проучуваната популација била со просечна возраст од 62 години; просечното траење на дијабетесот бил 9,5 години. Приближно една третина од пациентите примале инсулин во комбинација со метформин и/или сулфонилуреа. За да бидат избрани пациентите требало да имаат едно или повеќе од следново: инфаркт на миокардот, мозочен удар, перкутана кардиолошка интервенција или байпас на коронарна артерија, акутен коронарен синдром, коронарна артериска болест, или периферно артериско опструктивно заболување. Скоро половина од пациентите имале претходен инфаркт на миокардот и приближно 20% имале мозочен удар. Приближно половина од испитуваната популација имала најмалку два критериума за вклучување во поглед на историјата на кардиоваскуларните заболувања. Скоро сите субјекти (95%) примале кардиоваскуларни лекови (бета блокатори, АКЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, блокатори на калциумовите канали, нитрати, диуретици, аспирин, статини, фибрати).

Иако испитувањето не успеало во поглед на композитниот примарен исход ('endpoint'), што вклучувало смртност од сите причини, нефатален инфаркт на миокардот, мозочен удар, акутен коронарен синдром, поголема ампулација на нога, коронарна реваскуларизација и реваскуларизација на нога, резултатите сугерираат дека употребата на пиоглитазон нема долгорочни кардиоваскуларни ризици. Сепак, инциденцата на едем, зголемување на тежина и срцева слабост биле зголемени. Не било забележано покачување на морталитетот од срцева слабост.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја иземала обврската од поднесување резултати од испитувањето со пиоглитазон во сите под групи на педијатриска популација со дијабетес мелитус тип 2 (видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По перорална администрација, пиоглитазон брзо се апсорбира, и максималните плазматски концентрации на непроменет пиоглитазон обично се постигнуваат 2 часа по администрацијата. Пропорционално покачување на плазма концентрациите биле регистрирани за дози од 2 – 60 mg. Состојба на динамичка рамнотежа се постигнува по 4 – 7 дена од дозирање. Повторените дози не предизвикуваат акумулација на лекот или



метаболитите. На апсорпцијата не влијае земањето на храна. Апсолутната биорасположивост е поголема од 80%.

Дистрибуција

Пресметаниот волумен на дистрибуција кај човекот е 0,25 l/kg.

Пиоглитазон и сите негови активни метаболити во голем процент се врзуваат на плазматските протеини (> 99%).

Метаболизам

Пиоглитазон претрпува екстензивен хепатален метаболизам со хидроксилација на алифатските метиленски групи. Ова претежно се одвива преку цитохром P450 2C8 иако и други изоформи може да бидат инволвирани во помал степен. Три од шест утврдени метаболити се активни (M-II, M-III и M-IV). Кога ќе се земат во предвид активността, концентрациите и врзувањето за протеините, пиоглитазон и метаболитот M-III допринесуваат еднакво на ефикасноста. Врз основа на тоа доприносот на M-IV кон ефикасноста е приближно тројно помала од оноа на пиоглитазон, додека релативната ефикасност на M-II е минимална.

In vitro испитувањата не докажале дека пиоглитазон инхибира било кој подтип на цитохром P450. Нема индукција на главните индуктивни P450 изоензими 1A, 2C8/9, и 3A4 кај човекот.

Испитувањата на интеракциите покажале дека пиоглитазон нема значајно дејство врз фармакокинетиката или врз фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Пријавено е дека истовремена администрација на пиоглитазон со гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) или со рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) ја зголемува, односно ја намалува плазматската концентрацијата на пиоглитазон (видете дел 4.5).

Елиминација

По перорална администрација на радиомаркиран пиоглитазон кај човек, маркиран лек била забележан воглавно во фецесот (55%) и во помала количина во урината (45%). Кај животните, само мала количина на непроменет пиоглитазон може да се открие или во урината или во фецесот. Просечниот полуживот на елиминација во плазма на непроменетиот пиоглитазон кај човекот е 5 до 6 часа, а за неговите вкупни активни метаболити 16 до 23 часа.

Повозрасни пациенти

Фармакокинетиката во состојба на динамична рамнотежа е слична кај пациенти на возраст од 65 или повеќе години како и кај младите испитаници.

Пациенти со нарушување на реналната функција

Кај пациентите со нарушена ренална функција, плазматските концентрации на пиоглитазон и неговите метаболити се пониски од оние утврдени кај пациентите со нормална ренална функција, но пероралниот клиренс на



матичната супстанција е сличен. Така, слободната (неврзана) концентрација на пиоглитазон е непроменета.

Нарушување на функцијата на хепарот

Вкупната плазматска концентрација на пиоглитазон е непроменета, но со зголемен волумен на дистрибуција. Интринзичниот клиренс е редуциран што е поврзано со поголем удел на неврзан пиоглитазон.

5.3 Претклинички податоци за сигурност на употреба

Во токсиколошки испитувања по повторено дозирање кај глувци, стаорци, кучиња, и мајмуни, постојано било присутно зголемување на плазматскиот волумен со хемодилуција, анемија и реверзибилна ексцентрична кардијална хипертрофија. Покрај тоа, било регистрирано зголемено депонирање на масти и инфилтрација. Овие наоди биле утврдени кај различните животински видови при плазматски концентрации ≤ 4 пати од клиничката експозиција. Намален фетален раст бил утврден во испитувања кај животни со пиоглитазон. Ова се препишува на дејството на пиоглитазон во намалување на мајчинската хиперинсулинемија и зголемена инсулинска резистенција која се јавува за време на бременост, на тој начин редуцирајќи ја расположивоста на метаболните супстрати за ембрионалниот раст.

Пиоглитазон бил без генотоксичен потенцијал во опсежна серија на *in vivo* и *in vitro* испитувања (анализи) на генотоксичност. Зголемена инциденца на хиперплазија (кај мажјаци и женки) и тумори (кај мажјаци) на епителот на мочниот меур била очигледна кај стаорците третирани со пиоглитазон во период до 2 години.

Создавањето и присуството на мочниот каменец со дополнителна иритација и хиперплазија претставува темелен механизам на забележаната туморска реакција кај машки стаорци. Со испитување во траење од 24 месеци кај стаорци мажјаци се покажало дека употребата на пиоглитазон резултирала со зголемена појава на хиперпластични промени во мочниот меур. Закиселувањето со прехрана значајно ја намалило појавата но не се укинува инциденцата на туморите. Присуството на микрокристали го влошил хиперпластичниот одговор но не се смета дека е примарна причина на хиперпластични промени. Важноста кај луѓето во туморогените наоди кај машките стаорци не може да се исклучи.

Кај глувци од двата пола немало туморски реакции. Хиперплазија на мочниот меур не била забележана кај кучиња или мајмуни третирани со пиоглитазон во траење од 12 месеци.

Во животински модел на фамилијарна аденоматозна полипоза (FAP од англиски *familial adenomatous polyposis*), третманот со други два тиазолидиндиони ја зголемил мултипликацијата на туморот во дебелото црево. Релевантноста на ова откритие не е позната.

Процена на ризикот по животната средина

Не се очекува клиничката употреба на пиоглитазон да има било какво влијание врз животната средина.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Полисорбат 80
Силициум диоксид, колоиден безводен
Магнезиум стеарат
Хидроксипропил целулоза
Железо оксид, црвен (Е172)

6.2 Некомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Посебни мерки при чување на лекот

Нема посебни услови за чување.

6.5 Пакување

30 (3x10) таблети во ОРА / АИ/ PVC // АИ блистери.

6.6 Упатство за употреба / ракување

Нема посебни услови.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ СКОПЈЕ

Ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ДАТУМ НА ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2017

