

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pioglitazon Pliva 15 mg tablete

Pioglitazon Pliva 30 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona u obliku pioglitazonklorida.

Jedna tableta sadrži 30 mg pioglitazona u obliku pioglitazonklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Pioglitazon Pliva 15 mg tableta je svijetlo ružičasta do svijetlo ružičasta marmorirana, okrugla, bikonveksna tableta s oznakom PG utisnutom na jednoj strani, a oznakom 15 na drugoj.

Pioglitazon Pliva 30 mg tableta je svijetlo ružičasta do svijetlo ružičasta marmorirana, okrugla, bikonveksna tableta s oznakom PG utisnutom na jednoj strani, a oznakom 30 na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pioglitazon je indiciran kao druga ili treća linija liječenja dijabetes melitusa tip 2 na sljedeći način:

kao **monoterapija**

- u odraslih bolesnika (osobito bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom) u kojih se kontrola ne postiže dijetom i tjelovježbom i u kojih metformin nije prikladan zbog kontraindikacija ili netolerancije.

kao **dvojna peroralna terapija** u kombinaciji s

- metforminom, u odraslih bolesnika (osobito bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom) s nedostatnom kontrolom glikemije usprkos monoterapiji metforminom u najvećoj podnošljivoj dozi.
- sulfonilurejom, samo u odraslih bolesnika s netolerancijom metformina ili u onih u kojih je metformin kontraindiciran, te onih koji usprkos monoterapiji sulfonilurejom u najvećoj podnošljivoj dozi nisu postigli zadovoljavajuću kontrolu glikemije.

kao **trojna peroralna terapija** u kombinaciji s

- metforminom i sulfonilurejom u odraslih bolesnika (osobito onih s prekomjernom tjelesnom težinom) s nedostatnom kontrolom glikemije usprkos dvojnoj peroralnoj terapiji.

- pioglitazon je također indiciran u kombinaciji s inzulinom u odraslih bolesnika s dijabetes melitusom tip 2 i nedostatnom kontrolom glikemije pomoću inzulina u kojih je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili netolerancije (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnicima treba napraviti pretrage 3 do 6 mjeseci nakon početka liječenja pioglitazonom kako bi se procijenilo imaju li primjereni odgovor na liječenje (npr. smanjenje HbA1c). U bolesnika u kojih ne nastupi primjereni odgovor, primjena pioglitazona se mora prekinuti. S obzirom na moguće rizike produljene terapije, liječnici koji propisuju lijek trebaju i dalje rutinski procjenjivati nastavak i korist liječenja pioglitazonom (vidjeti dio 4.4.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje pioglitazonim može započeti s 15 mg ili 30 mg jedanput na dan. Doza se može postupno povećati do najviše 45 mg jedanput na dan.

U kombinaciji s inzulinom, može se nastaviti s postojećom dozom inzulina nakon uvođenja pioglitazona u terapiju. Ako bolesnici prijave hipoglikemiju, doza inzulina mora se sniziti.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2.). Liječnici trebaju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom i postupno je povećavati, osobito kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >4 ml/min) (vidjeti dio 5.2.). Nema dostupnih informacija o bolesnicima na dijalizi pa se pioglitazon ne smije primjenjivati u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Pioglitazon se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pioglitazona u djece i adolescenata mladih od 18 godina nije ustanovljena, te se njegova primjena u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Način primjene

Pioglitazon tablete se uzimaju jedanput na dan s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati uz čašu vode.

4.3. Kontraindikacije

Pioglitazon je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV),
- oštećenjem funkcije jetre,
- dijabetičkom ketoacidozom,
- postojećim ili preboljenim karcinomom mokraćnog mjehura,
- neispitanom makroskopskom hematurijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zadržavanje tekućine i zatajenje srca

Pioglitazon može prouzročiti zadržavanje tekućine što može pogoršati ili uzrokovati zatajenje srca. Kod liječenja bolesnika s najmanje jednim čimbenikom rizika od razvoja kongestivnog zatajenja srca (npr. prethodni infarkt miokarda, simptomatska arterijska koronarna bolest ili starija dob), liječnici trebaju započeti s najnižom dostupnom dozom, te je postupno povećavati. Bolesnici trebaju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine i pojave edema, osobito oni sa smanjenom srčanom rezervom.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi zatajenja srca kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom i u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi. Kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, bolesnike treba nadzirati zbog znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine i pojave edema. S obzirom da su inzulin i pioglitazon povezani s retencijom tekućine, njihova istodobna primjena može povećati rizik od edema. Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi perifernog edema i zatajenja srca kod bolesnika koji su istodobno uzimali pioglitazon i nesteroidne protuupalne lijekove uključujući selektivne COX-2 inhibitore. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako nastupi pogoršanje kardiološkog statusa.

Ispitivanje kardiovaskularnog ishoda kod primjene pioglitazona provedeno je u bolesnika mlađih od 75 godina s dijabetes melitusom tip 2 i s prije-postojećom makrovaskularnom bolešću. Pioglitazon ili placebo su pridodani već postojećoj anitidijabetičkoj i kardiovaskularnoj terapiji u trajanju od 3,5 godine. Ovo ispitivanje je pokazalo povećani broj prijave zatajenja srca, međutim to nije dovelo do povećanja mortaliteta u studiji.

Starije osobe

Kombiniranu primjenu pioglitazona s inzulinom u starijih bolesnika treba razmotriti s oprezom zbog povećanog rizika od ozbiljnog zatajenja srca.

U svjetlu rizika povezanih sa životnom dobi (osobito karcinom mokraćnog mjehura, frakture i zatajenje srca), potrebno je pažljivo razmotriti ravnotežu između koristi i rizika prije i tijekom liječenja starijih bolesnika.

Karcinom mokraćnog mjehura

U meta analizi kontroliranih kliničkih ispitivanja, karcinomi mokraćnog mjehura su opisani češće u skupinama koje su primale pioglitazon (19 slučajeva od 12 506 bolesnika, 0,15%) nego u kontrolnim skupinama (7 slučajeva od 10 212 bolesnika, 0,07%) HR-2,64 (95% CI 1, 11-6,31, P=0,029). Nakon isključenja bolesnika koji su u vrijeme dijagnoze karcinoma mokraćnog mjehura bili izloženi ispitivanom lijeku manje od godinu dana, broj oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u skupini liječenoj pioglitazonom iznosio je 7 (0,06%), a u kontrolnoj skupini 2 slučaja (0,02%). Dostupni epidemiološki podaci također ukazuju malo povećanje rizika od karcinoma mokraćnog mjehura kod bolesnika s dijabetesom liječenih pioglitazonom, osobito u najdulje liječenih bolesnika u kojih su kumulativne doze bile najviše. Ne može se isključiti mogućí rizik ni nakon kratkotrajnog liječenja.

Prije početka liječenja pioglitazonom potrebno je procijeniti čimbenike rizika za karcinom mokraćnog mjehura (rizici uključuju dob, pušenje u anamnezi, izloženost nekim tvarima ili kemoterapeuticima npr. ciklofosfamidom ili prethodnom radijacijskom liječenju u predjelu zdjelice). Prije početka liječenja pioglitazonom, potrebno je provjeriti svaku makroskopsku hematuriju.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako tijekom liječenja razviju makroskopsku hematuriju ili druge simptome poput dizurije ili neodgodive potrebe za mokrenjem.

Praćenje jetrene funkcije

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi hepatocelularne disfunkcije (vidjeti dio 4.8.). Stoga se u bolesnika liječenih pioglitazonom preporučuje redovito praćenje jetrenih enzima. Jetrene enzime treba provjeriti u svih bolesnika prije početka liječenja pioglitazonom. Liječenje pioglitazonom ne smije započeti u bolesnika s povišenim početnim vrijednostima jetrenih enzima (ALT >2.5 puta iznad gornje granice normale) ili nekim drugim dokazom bolesti jetre.

Nakon početka liječenja pioglitazonom, preporučuje se periodički nadzirati jetrene enzime na temelju kliničke procjene. Ako se vrijednosti ALT tijekom liječenja pioglitazonom povise na vrijednosti koje su 3 puta iznad gornje granice normale, razinu jetrenih enzima treba što prije ponovo odrediti. Ako ALT vrijednosti ostanu povišene više od 3 puta iznad gornje granice normale, liječenje pioglitazonom treba prekinuti. Ako neki bolesnik razvije simptome koji ukazuju na disfunkciju jetre, uključujući neobjašnjenu mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksiju i/ili tamnu boju mokraće, potrebno je provjeriti jetrene enzime. Odluku o nastavku liječenja pioglitazonom potrebno je donijeti na temelju kliničke procjene ovisno o laboratorijskim nalazima. Ako se primijeti žutica, primjenu lijeka treba prekinuti.

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim je ispitivanjima s pioglitazonom primijećeno povećanje tjelesne težine povezano s dozom, što može biti posljedica nakupljanja masnoća, a u nekim je slučajevima povezano s retencijom tekućine. U nekim slučajevima povećanje težine može biti simptom zatajenja srca, stoga se tjelesna težina mora pažljivo pratiti. Kontrola prehrane (dijeta) je dio liječenja dijabetes melitusa. Bolesnicima treba savjetovati da se strogo pridržavaju dijete s ograničenim unosom kalorija.

Hematologija

Tijekom liječenja pioglitazonom došlo je do malog smanjenja prosječne vrijednosti hemoglobina (relativno smanjenje za 4 %) i hematokrita (relativno smanjenje za 4,1 %), u skladu s hemodilucijom. Slične su promjene uočene u usporednim kontroliranim ispitivanjima pioglitazona, u bolesnika liječenih metforminom (relativno smanjenje hemoglobina za 3-4 % i hematokrita za 3,6-4,1 %) i u manjem opsegu u bolesnika liječenih sulfonilurejom i inzulinom (relativno smanjenje hemoglobina od 1-2 % i hematokrita od 1-3,2 %).

Hipoglikemija

Kao posljedica povećane inzulinske osjetljivosti, bolesnici koji uzimaju pioglitazon u sklopu dvojne ili trojne peroralne terapije sa sulfonilurejom ili u sklopu dvojne terapije s inzulinom mogu biti pod rizikom od hipoglikemije povezane s dozom, može biti potrebno smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina.

Poremećaji oka

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi novonastalog ili pogoršanja postojećeg dijabetičkog makularnog edema sa smanjenjem oštine vida uz tiazolidinedione, uključujući pioglitazon. Mnogi od tih bolesnika su istodobno prijavili periferne edeme. Nije jasno postoji li izravna povezanost između pioglitazona i makularnog edema, ali liječnici moraju obratiti pažnju na mogućnost pojave makularnog edema ako bolesnici prijave pogoršanje oštine vida, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika na odgovarajući oftalmološki pregled.

Ostalo

Povećana incidencija prijeloma kostiju u žena opažena je u analizi objedinjenih podataka o nuspojavama prijeloma kostiju dobivenih iz randomiziranih, kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja provedenih na preko 8100 bolesnika liječenih pioglitazonom i 7400 bolesnika liječenih usporednim lijekom u trajanju do najviše 3,5 godine.

Prijelomi su opaženi u 2,6% žena koje su uzimale pioglitazon u odnosu na 1,7% žena koje su uzimale usporedni lijek. Nije opaženo povećanje stope prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) u odnosu na usporedni lijek (1,5%).

Izračunata incidencija prijeloma iznosila je 1,9 fraktura na 100 bolesnik-godina u žena liječenih pioglitazonom i 1,1 prijelom na 100 bolesnik-godina u žena liječenih usporednim lijekom. Opaženo povećanje rizika od prijeloma u žena u ovom setu podataka iznosi 0,8 prijeloma na 100 bolesnik-godina.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnog rizika ("*PROactive study*") u trajanju od 3,5 godine, 44/870 (5,1%; 1,0 prijelom na 100 bolesnik-godina) bolesnica liječenih pioglitazonom doživjelo je prijelom u usporedbi s 23/905 (2,5%; 0,5 prijeloma na 100 bolesnika-godina) bolesnica liječenih usporednim lijekom. Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,7%) u odnosu na one liječene usporednim lijekom (2,1%).

Neka epidemiološka ispitivanja ukazuju na jednako povećani rizik od lomova i kod muškaraca i kod žena.

Rizik od prijeloma treba uzeti u obzir kod dugotrajnog liječenja bolesnika pioglitazonom (vidjeti dio 4.8).

Kao posljedica pojačane aktivnosti inzulina, liječenje pioglitazonom u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika može rezultirati povratom ovulacije. Ove bolesnice mogu imati rizik od trudnoće. Bolesnice trebaju biti svjesne rizika od trudnoće, a ako žele zatrudnjeti ili ako nastupi trudnoća, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.6.).

Pioglitazon treba primjenjivati s oprezom tijekom istodobne primjene citokrom P450 2C8 inhibitora (npr. gemfibrozil) ili induktora (npr. rifampicin). Kontrola glikemije treba pažljivo pratiti. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze pioglitazona unutar preporučenog doziranja ili promjene u liječenju dijabetesa (vidjeti dio 4.5).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija su pokazala da pioglitazon nema značajnog učinka niti na farmakokinetiku, niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenpropumona i metformina. Istodobna primjena pioglitazona sa sulfonilurejama čini se da ne utječe na farmakokinetiku sulfonilureje. Ispitivanja u ljudi sugeriraju da nema indukcije glavnih inducibilnih citokroma P450, 1A, 2C8/9 i 3A4. *In vitro* ispitivanja nisu pokazala inhibiciju niti jednog podtipa citokroma P450. Ne očekuju se interakcije s tvarima koje se metaboliziraju ovim enzimima, npr. oralnim kontraceptivima, ciklosporinom, blokatorima kalcijevih kanala i inhibitorima HMGCoA reduktaze.

Zabilježeno je da istodobna primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) rezultira trostrukim povećanjem AUC-a pioglitazona. Budući da postoji mogućnost povećanja nuspojava povezanih s dozom, može biti potrebno sniziti dozu pioglitazona kod istodobne primjene gemfibrozila. Preporučuje se pažljivo praćenje kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4.). Zabilježeno je da istodobna primjena pioglitazona s rifampicinom (induktor citokrom P450 2C8) rezultira smanjenjem AUC-a pioglitazona za 54 %. Dozu pioglitazona možda će trebati povišiti kada se istodobno primjenjuje rifampicin. Preporučuje se pažljivo praćenje kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka u ljudi da bi se utvrdila sigurnost pioglitazona tijekom trudnoće. Ograničenje fetalnog rasta bilo je očigledno u ispitivanjima pioglitazona na životinjama. Ovo se pripisalo djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećanje inzulinske rezistencije koja se pojavljuje tijekom trudnoće smanjujući pritom raspoloživost metaboličkih supstrata za fetalni rast. Važnost ovog mehanizma u ljudi je nejasna, pa se pioglitazon ne bi smio primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Pokazalo se da je pioglitazon prisutan u mlijeku štakorica tijekom laktacije. Nije poznato izlučuje li se pioglitazon u mlijeko žena dojilja. Stoga se pioglitazon ne smije primjenjivati u dojilja.

Plodnost

U ispitivanjima utjecaja na plodnost u životinja nije bilo učinka na kopulaciju, oplodivanje ili indeks fertiliteta.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pioglitazon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, bolesnici koji osjete smetnje vida moraju biti oprezni tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave zabilježene češće (> 0,5 %) nego uz placebo ili kao izolirani slučajevi u bolesnika koji su primali pioglitazon u dvostruko slijepim ispitivanjima navedene su niže prema MedDRA pojmovima, klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti.

Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave	Učestalost nuspojava pioglitazona prema režimu liječenja				
	Monoterapija	K o m b i n a c i j a			
		S metforminom	Sa sulfonilureom	S metforminom i sulfonilureom	S inzulinom
Infekcije i infestacije					
infekcije gornjeg respiratornog trakta	često	često	često	često	često
bronhitis					često
sinusitis	manje često	manje često	manje često	manje često	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava					
anemija		često			
Poremećaji imunološkog sustava					
Preosjetljivost i alergijske reakcije ¹	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane					
hipoglikemija			manje često	vrlo često	često
povećani apetit			manje često		
Poremećaji živčanog sustava					
hipoestezija	često	često	često	često	često

glavobolja		često	manje često		
omaglica			često		
nesanica	manje često	manje često	manje često	manje često	manje često
Poremećaji oka					
smetnje vida ²	često	često	manje često		
makularni edem ³	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta					
vertoglavica			manje često		
Srčani poremećaji					
zatajenje srca ⁴					često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)					
karcinom mokraćnog mjehura	manje često	manje često	manje često	manje često	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja					
dispneja					često
Poremećaji probavnog sustava					
flatulencija		manje često	često		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
znojenje			manje često		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					
frakture kosti ⁵	često	često	često	često	često
artralgija		često		često	često
bol u leđima					često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					
hematurija		često			
glikozurija			manje često		
proteinurija			manje često		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					
erektilna disfunkcija		često			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
edem					vrlo često
umor			manje često		
Pretrage					
povećanje tjelesne težine ⁶	često	često	često	često	često
povišenje vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi				često	
povišenje vrijednosti laktat dehidrogenaze			manje često		
povišenje vrijednosti alanin aminotransferaze ⁷	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

¹ Nakon stavljanja lijeka na tržište, kod bolesnika koji su liječeni pioglitazonom prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti. Ove reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i urtikariju.

² Poremećaj vida zabilježen je uglavnom rano tijekom liječenja i povezan je s promjenama glukoze u krvi zbog privremene promjene u turgoru i indeksu loma leće kakav se vidi i kod druge hipoglikemijske terapije.

³ Edem je zabilježen u 6-9 % bolesnika liječenih pioglitazonom tijekom jedne godine u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stope edema u skupinama koje su primale usporedni lijek (sulfonilureju, metformin) iznosila je 2-5 %. Zabilježeni slučajevi edema bili su općenito blagi do umjereni i obično nisu zahtijevali prekid liječenja.

⁴ U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, učestalost prijavljenih zatajenja srca uz liječenje pioglitazonom bila je ista kao i u skupinama koje su primale placebo, metformin i sulfonilureju, ali je bila povišena kada se pioglitazon primjenjivao u kombiniranoj terapiji s inzulinom. U ispitivanjima u bolesnika s postojećom teškom makrovaskularnom bolešću, incidencija ozbiljnog srčanog zatajenja bila je 1,6 % viša uz pioglitazon u odnosu na placebo, kada je dodan već postojećoj terapiji inzulinom. Međutim, to nije dovelo do povećane smrtnosti u navedenom ispitivanju. U istom ispitivanju u bolesnika koji su primali pioglitazon i inzulin, opažen je veći postotak bolesnika sa zatajenjem srca u bolesnika starijih od 65 godina u odnosu na one mlađe od 65 godina (9,7% u odnosu na 4,0%). U bolesnika na inzulinu bez pioglitazona, incidencija srčanog zatajenja je bila 8,2% kod bolesnika starijih od 65 godina u odnosu na 4,0 % u bolesnika mlađih od 65 godina. Zatajenje srca uz primjenu pioglitazona opisano je nakon stavljanja lijeka u promet i opisano je češće kod se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi.

⁵ Provedena je analiza objedinjenih podataka o nuspojavama prijeloma kostiju iz randomiziranih, usporednim lijekom kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima u više od 8100 bolesnika u skupinama liječenim pioglitazonom i 7400 bolesnika u skupinama liječenim usporednim lijekom u trajanju do 3,5 godine. Viša stopa prijeloma bila je primijećena u žena koje su uzimale pioglitazon (2,6%) nego usporedni lijek (1,7%). Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) u odnosu na usporedni lijek (1,5%).

U PROactive ispitivanju ("*PROactive study*") u trajanju od 3,5 godine, 44/870 (5,1%) bolesnica liječenih pioglitazonom doživjelo je prijelom u usporedbi s 23/905 (2,5%) bolesnica liječenih usporednim lijekom. Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,7%) u odnosu na usporedni lijek (2,1%). Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su prijelomi kostiju i kod muških i kod ženskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

⁶ U ispitivanjima kontroliranim aktivnim usporednim lijekom, prosječno povećanje tjelesne težine tijekom monoterapije pioglitazonom iznosilo je 2-3 kg tijekom jedne godine. To je slično onom opaženom u kontrolnoj skupini koja je primala sulfonilureju kao aktivni usporedni lijek. Dodavanje pioglitazona metforminu u kombiniranim ispitivanjima rezultiralo je prosječnim povećanjem tjelesne težine tijekom jedne godine za 1,5 kg, a dodavanje pioglitazona i sulfonilureji za 2,8 kg. U skupinama koje su primale usporedni lijek, dodavanje sulfonilureje metforminu rezultiralo je prosječnim povećanjem tjelesne težine za 1,3 kg, a dodavanje metformina sulfonilureji prosječno smanjenje tjelesne težine za 1 kg.

⁷ U kliničkim ispitivanjima s pioglitazonom učestalost povišenja ALT-a više od tri puta iznad gornje granice normale bila je jednaka placebo, ali manja od one uočene u skupinama koje su kao usporedni lijek primale metformin ili sulfonilureju. Prosječne vrijednosti jetrenih enzima smanjivale su se s liječenjem pioglitazonom. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su rijetki slučajevi povišenja

jetrenih enzima i hepatocelularne disfunkcije. Premda su u vrlo rijetkim slučajevima prijavljeni smrtni ishodi, uzročna povezanost s pioglitazonom nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici uzimali pioglitazon u dozama koje su bile više od najviše preporučene doze od 45 mg na dan. Najviša zabilježena doza od 120 mg na dan tijekom 4 dana, a potom od 180 mg na dan tijekom 7 dana nije bila povezana ni s bilo kakvim simptomom.

Hipoglikemija može nastati u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom. U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti simptomatske i opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidiabetici); Lijekovi za snižavanje glukoze u krvi (isključujući inzuline osi), ATK oznaka: A10BG03.

Učinci pioglitazona mogu biti posredovani smanjenjem inzulinske rezistencije. Pioglitazon, vjerojatno, djeluje putem aktivacije specifičnih receptora u jezgri (peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor gama, PPAR- γ) čime uzrokuje povećanje osjetljivosti jetre, masnog tkiva i skeletnih mišića na inzulin u životinja. Pokazalo se da liječenje pioglitazonom smanjuje otpuštanje glukoze iz jetre i povećava raspoloživost glukoze na periferiji u slučaju inzulinske rezistencije.

U bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 poboljšava se kontrola glikemije natašte i nakon obroka. Poboljšana kontrola glikemije povezana je sa smanjenjem koncentracije inzulina u plazmi natašte i nakon obroka. Kliničko ispitivanje pioglitazona u usporedbi s monoterapijom gliklazidom produljeno je na dvije godine, kako bi se procijenilo vrijeme do prestanka odgovora na terapiju. (definirano kao nastanak $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ nakon prvih šest mjeseci terapije). Kaplan-Meierova analiza je pokazala da je vrijeme do prestanka odgovora na terapiju u bolesnika liječenih gliklazidom kraće nego kod liječenja pioglitazonom. Nakon dvije godine, kontrola glikemije (definirana kao: $HbA_{1c} < 8.0\%$) bila je održavana u 69 % bolesnika liječenih pioglitazonom, u usporedbi s 50 % bolesnika koji su uzimali gliklazid. U dvogodišnjem ispitivanju kombinirane terapije, u kojemu se uspoređivao pioglitazon s gliklazidom kada se dodao metformin, kontrola glikemije mjerena kao prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost HbA_{1c} , bila je slična u obje terapijske skupine nakon jedne godine. Stopa pogoršanja HbA_{1c} tijekom druge godine bila je manja uz pioglitazon nego uz gliklazid.

U placebo kontroliranom ispitivanju, bolesnici s neadekvatnom kontrolom glikemije usprkos tromjesečnom razdoblju optimizacije inzulina randomizacijom su raspodijeljeni u skupine liječene pioglitazonom ili placebo, tijekom 12 mjeseci. Bolesnici koji su primali pioglitazon imali su prosječno smanjenje HbA_{1c} od 0.45 % u usporedbi s onima koji su nastavili primati samo inzulin, a u skupini koja je liječena pioglitazonom smanjenja je doze inzulina.

Analiza HOMA pokazuje da pioglitazon poboljšava funkciju beta stanica, te povećava osjetljivost na inzulin. Dvogodišnja klinička ispitivanja pokazala su trajnost ovog učinka.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine, pioglitazon je dosljedno pokazivao značajno sniženje omjera albumin/kreatinin u usporedbi s početnim omjerom.

Učinak pioglitazona (monoterapija dozom od 45 mg naspram placebo) ispitivan je u malom 18-tjednom kliničkom ispitivanju u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Pioglitazon je bio povezan sa značajnim povećanjem tjelesne težine. Visceralno masno tkivo bilo je značajno smanjeno, dok se masa izvanabdominalnog masnog tkiva povećala. Slične promjene u raspodjeli masnog tkiva u tijelu uz pioglitazon bile su popraćene poboljšanjem osjetljivosti na inzulin. U većini kliničkih ispitivanja uočeno je sniženje ukupnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u plazmi i povišenje razine HDL kolesterola u usporedbi s placebo, uz mala ali ne i klinički signifikantna povećanja razina LDL kolesterola.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do dvije godine, pioglitazon je snizio ukupne trigliceride i slobodne masne kiseline u plazmi, te povisio HDL kolesterol, u usporedbi s placebo, metforminom ili gliklazidom. Pioglitazon nije uzrokovao statistički značajno povišenje LDL kolesterola u usporedbi s placebo, dok su smanjenja opažena uz metformin i gliklazid. U 20-tjednom ispitivanju, osim što je smanjio trigliceride mjerene natašte, pioglitazon je smanjio postprandijalnu hipertrigliceridemiju, tako što je utjecao kako na apsorbirane trigliceride, tako i na one sintetizirane u jetri. Ti su učinci bili neovisni o učincima pioglitazona na glikemiju i statistički značajno različiti u odnosu na glibenklamid.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, 5238 bolesnika s dijabetes melitusom tip 2 i postojećom teškom makrovaskularnom bolešću bilo je randomizirano u skupinu koja je primala pioglitazon ili onu koja je primala placebo uz postojeću antidijabetičku i kardiovaskularnu terapiju, u trajanju od 3,5 godine. Prosječna dob ispitivane populacije bila je 62 godine; prosječno trajanje dijabetesa bilo je 9,5 godina. Približno jedna trećina bolesnika primala je inzulin u kombinaciji s metforminom i/ili sulfonilurejom. Da bi bili pogodni za ispitivanje, bolesnici su morali imati jedno ili više od sljedećeg: infarkt miokarda, moždani udar, perkutanu kardiološku intervenciju ili prenosnicu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, koronarnu arterijsku bolest ili perifernu opstruktivnu arterijsku bolest. Gotovo polovica bolesnika prethodno je imala infarkt miokarda i približno ih je 20 % imalo moždani udar. Približno je polovica ispitivane populacije zadovoljila najmanje dva kriterija uključenja u pogledu kardiovaskularne povijesti bolesti. Gotovo su svi bolesnici (95%) primali kardiovaskularne lijekove (beta blokatore, ACE inhibitore, antagoniste angiotenzina II, blokatore kalcijevih kanala, nitrate, diuretike, acetilsalicilnu kiselinu, statine, fibrate).

Iako ispitivanje nije uspjelo u pogledu kompozitnog primarnog ishoda, koji je obuhvaćao smrtnost svih uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar, akutni koronarni sindrom, veću amputaciju noge, koronarnu revaskularizaciju i revaskularizaciju noge, rezultati pokazuju da primjena pioglitazona nije nosila dugoročne kardiovaskularne rizike. Međutim, incidencija edema, povećanja tjelesne težine i zatajenja srca bila je povišena. Nije primijećeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pioglitazona u svim podskupinama pedijatrijske populacije s dijabetes melitusom tip 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene pioglitazon se brzo apsorbira te se vršne plazmatske koncentracije nepromijenjenog pioglitazona obično postižu 2 sata nakon primjene. Proporcionalna povišenja plazmatske koncentracije uočena su za doze od 2 mg do 60 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se

nakon 4-7 dana doziranja. Ponavljano doziranje ne uzrokuje nakupljanje lijeka ili metabolita. Na apsorpciju ne utječe uzimanje hrane. Absolutna bioraspoloživost veća je od 80 %.

Distribucija

Procijenjeni volumen raspodjele u ljudi iznosi 0,25 l/kg.

Pioglitazon i svi njegovi aktivni metaboliti opsežno se vežu za proteine u plazmi (> 99 %).

Biotransformacija

Pioglitazon se opsežno metabolizira u jetri hidrosilacijom alifatskih metilenskih skupina. To se pretežno odvija putem citokroma P450 3A4 i 2C9, iako i druge izoforme mogu biti uključene u manjoj mjeri. Tri od šest identificiranih metabolita su aktivni (M-II, M-III i M-IV). Kada se uzmu u obzir aktivnost, koncentracije i vezanje za proteine, pioglitazon i metabolit M-III jednako doprinose djelotvornosti. Na temelju toga, doprinos M-IV djelotvornosti približno je trostruko manji od pioglitazona, dok je relativna djelotvornost M-II minimalna.

In vitro ispitivanja nisu dokazale da pioglitazon inhibira ijedan podtip citokroma P450. Nema indukcije glavnih inducibilnih P450 izoenzime 1A, 2C8/9 i 3A4 u čovjeka.

Ispitivanja interakcija pokazale su da pioglitazon nema bitan učinka na farmakokinetiku niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenprokumona i metformina. Zabilježeno je da istodobna primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) ili s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) povećava, odnosno smanjuje plazmatsku koncentraciju pioglitazona (vidjeti dio 4.5.).

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog pioglitazona u čovjeka, označeni lijek uglavnom je zapažen u stolici (55 %) i u manjoj mjeri u mokraći (45 %). U životinja se samo mala količina nepromijenjenog pioglitazona može otkriti u mokraći ili u stolici. Prosječni poluvijek eliminacije nepromijenjenog pioglitazona iz plazme u čovjeka iznosi 5 do 6 sati, a za njegove aktivnih metabolita ukupno 16 do 23 sata.

Stariji bolesnici

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika dobi od 65 ili više godina slična je onoj u mlađih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, plazmatske koncentracije pioglitazona i njegovih metabolita niže su od onih opaženih u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, ali je oralni klirens samog pioglitazona sličan. Stoga je koncentracija slobodnog (nevezanog) pioglitazona nepromijenjena.

Oštećenje funkcije jetre

Ukupna plazmatska koncentracija pioglitazona je nepromijenjena, ali je volumen raspodjele povećan. Intrinzički klirens je stoga smanjen, što je povezano s većim udjelom nevezanog pioglitazona.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima nakon ponavljano doziranja u miševa, štakora, pasa i majmuna konstantno su bili prisutni povećanje volumena plazme s hemodilucijom, anemija i reverzibilna ekscentrična srčana hipertrofija. Osim toga, primijećeno je povećano odlaganje i infiltracija masti. Ovi su nalazi uočeni u svim vrsta pri plazmatskim koncentracijama ≤ 4 puta većim od kliničke izloženosti. U ispitivanjima pioglitazona na životinjama opaženo je ograničenje fetalnog rasta. To je pripisano učinku

pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećanje inzulinske rezistencije koja se javlja tijekom trudnoće, čime se smanjuje raspoloživost metaboličkih supstrata za fetalni rast.

Pioglitazon nije pokazao genotoksični potencijal u sveobuhvatnom nizu *in vivo* i *in vitro* testova genotoksičnosti. Povećana incidencija hiperplazije (mužjaci i ženke) i tumora (mužjaci) epitela mokraćnog mjehura primijećena je u štakora liječenih pioglitazonom tijekom 2 godine.

Stvaranje i prisutnost mokraćnih kamenaca s naknadnom iritacijom i hiperplazijom predstavlja temeljni mehanizam opaženog tumorogenog odgovora u mužjaka štakora. Ispitivanjem u trajanju od 24 mjeseca u mužjaka štakora pokazalo se da primjena pioglitazona rezultira povećanom incidencijom hiperplastičkih promjena u mokraćnom mjehuru. Zakiseljavanje prehranom značajno je smanjilo incidenciju, ali nije spriječilo nastanak tumora. Prisutnost mikrokristala pogoršava hiperplastički odgovor, ali se ne smatra primarnim uzrokom hiperplastičkih promjena. Važnost tumorogenih nalaza u mužjaka štakora za ljude ne može se isključiti.

U miševa oba spola nije bilo tumorogenog odgovora. Hiperplazija mokraćnog mjehura nije opažena u pasa ili majmuna liječenih pioglitazonom u trajanju do 12 mjeseci.

U životinjskom modelu obiteljske adenomatozne polipoze (FAP, od engl. *familial adenomatous polyposis*), liječenje s druga dva tiazolidindiona povećalo je brojnost tumora u kolonu. Važnost ovog nalaza nije poznat.

Procjena rizika za okoliš

Ne očekuje se da klinička primjena pioglitazona ima ikakva utjecaja na okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
krosповidon
polisorbat 80
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
hidroksipropilceluloza
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u OPA / Al / PVC // Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pioglitazon Pliva 15 mg tablete
UP/I-530-09/13-02/414

Pioglitazon Pliva 30 mg tablete
UP/I-530-09/13-02/432

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17.2.2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27.02.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2018.