

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Pioglitazon Lek 15 mg tablete

Pioglitazon Lek 30 mg tablete

Pioglitazon Lek 45 mg tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Pioglitazon Lek 15 mg tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom: 77 mg laktoze monohidrata.

Pioglitazon Lek 30 mg tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom: 154 mg laktoze monohidrata.

Pioglitazon Lek 45 mg tablete

Ena tableta vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom: 231 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

tableta

Pioglitazon Lek 15 mg tablete:

bela, okrogla tableta z vtisnjeno oznako "PGT 15" na eni strani in z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Pioglitazon Lek 30 mg tablete:

bela, okrogla tableta z vtisnjeno oznako "PGT 30" na eni strani in z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Pioglitazon Lek 45 mg tablete:

bela, okrogla tableta z vtisnjeno oznako "PGT 45" na eni strani in s trodelno razdelilno zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na tri enake dele.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Pioglitazon je indiciran kot dvojno in kot trojno peroralno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, kot navedeno spodaj:

**kot monoterapija:**

- pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso), katerih bolezen je nezadostno nadzorovana z dieto in gibanjem, in je pri njih metformin neprimeren zaradi kontraindikacij ali neprenašanja.

**kot dvojno peroralno zdravljenje v kombinaciji:**

- z metforminom pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije z metforminom.  
 - s sulfonilsečnino, le pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo metformina ali je metformin pri njih kontraindiciran, z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije s sulfonilsečnino.

**kot trojno peroralno zdravljenje v kombinaciji:**

- z metforminom ali sulfonilsečnino pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub dvojnemu peroralnemu zdravljenju.

Pioglitazon je indiciran tudi za kombinacijo z inzulinom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostnim nadzorom glikemije, ki se zdravijo z inzulinom, za katere je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren (glejte poglavje 4.4).

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom, je treba po 3 do 6 mesecih oceniti ali je bolnikov odziv na zdravljenje zadosten (npr. zmanjšanje koncentracije HbA1c v krvi). Pri bolnikih z nezadostnim odzivom je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti. Glede na možna tveganja daljšega zdravljenja, mora predpisovalec pri sledečih rutinskih pregledih potrditi, da je zdravljenje s pioglitazonom še vedno koristno (glejte poglavje 4.4).

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**Odmerjanje

Zdravljenje s pioglitazonom se lahko začne s 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Odmerek se lahko postopoma zvišuje do 45 mg enkrat dnevno.

V kombinaciji z inzulinom se lahko ob uvedbi zdravljenja s pioglitazonom nadaljuje z dotedanjim odmerkom inzulina. Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek inzulina zmanjšati.

Posebne populacije***Starejši***

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravnik mora zdravljenje začeti z najnižjim možnim odmerkom in odmerek postopoma zvečevati, zlasti kadar se pioglitazon uporablja v kombinaciji z inzulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

***Okvara ledvic***

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 4 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi pioglitazona pri bolnikih na dializi ni na voljo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

***Okvara jeter***

Pioglitazona se pri bolnikih z okvaro jeter ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pioglitazon Lek pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni potrjena. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete s pioglitazonom se jemlje peroralno enkrat dnevno s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

**4.3 Kontraindikacije**

Pioglitazon je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- s srčnim popuščanjem ali srčnim popuščanjem v anamnezi (NYHA razredi od I do IV),
- z okvaro jeter,
- z diabetično ketoacidozo,
- z rakom mehurja ali rakom mehurja v anamnezi,
- z neraziskano makroskopsko hematurijo.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi*****Zastajanje tekočine in srčno popuščanje***

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatsko koronarno arterijsko bolezen ali starejši bolniki), mora zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma zvečevati. Bolnike je treba opazovati za pojav znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema, posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z inzulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Bolnike je treba opazovati za pojav znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in edema, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z inzulinom. Ker sta oba, inzulin in pioglitazon, povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Študijo s pioglitazonom na srčno-žilni izid so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodali k že obstoječemu antidiabetičnemu in srčno-žilnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje v številu poročil o srčnem popuščanju, vendar to ni vodilo k zvečanju smrtnosti v tej študiji.

***Starejši bolniki***

Pri starejših je potrebna previdnost pri uporabi zdravila v kombinaciji z inzulinom zaradi zvečanega tveganja za pojav resnega srčnega popuščanja.

Zaradi tveganj povezanih s starostjo (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje) je treba pri starejših bolnikih skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem pred in med zdravljenjem.

***Rak mehurja***

V meta-analizi nadzorovanih kliničnih študij s pioglitazonom so bolj pogosto poročali o raku mehurja v skupini s pioglitazonom (19 primerov od 12506 bolnikov, 0,15 %) kot v kontrolni skupini (7 primerov od 10212 bolnikov, 0,07 %) HR=2,64 (95 % IZ 1,11-6,31, P=0,029). Po izključitvi bolnikov, ki so bili izpostavljeni učinkovini, uporabljeni v študiji, manj kot eno leto ob ugotovitvi diagnoze raka mehurja, je

bilo 7 primerov (0,06 %) pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon in 2 primera (0,02 %) v kontrolnih skupinah. Razpoložljivi epidemiološki podatki tudi kažejo na majhno zvečanje tveganja za pojav raka mehurja pri bolnikih z diabetesom, ki so se zdravili s pioglitazonom, zlasti pri bolnikih, ki so se zdravili daljše obdobje in z najvišjimi skupnimi odmerki. Možnega tveganja po kratkotrajnem zdravljenju ni možno izključiti.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, zgodovino kajenja, izpostavljenost nekaterim snovem s katerimi se srečuje pri delu (industrijskim kemikalijam) ali kemoterapevtskim učinkovinam npr. ciklofosfamid ali predhodno radiološko obsevanje medeničnega predela). Vsako makroskopsko hematurijo je treba raziskati pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se tekom zdravljenja pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi kot so disurija ali urinska urgenca.

### ***Spremljanje delovanja jeter***

V postmarketinških izkušnjah so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočljivo, da pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Vrednosti jetrnih encimov je treba preveriti pri vseh bolnikih pred uvedbo zdravljenja s pioglitazonom. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi ravnmi jetrnih encimov (vrednosti ALT enake ali večje kot 2,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimikoli drugimi znaki bolezni jeter, se zdravljenja s pioglitazonom ne sme začeti.

Po uvedbi zdravljenja s pioglitazonom je priporočljivo, da vrednosti jetrnih encimov spremljate redno na podlagi klinične presoje. Če se med zdravljenjem s pioglitazonom ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno preveriti. Če ravni ALT ostanejo večje kot 3-kratna zgornja meja normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če katerikoli bolnik razvije simptome, ki kažejo na poslabšanje delovanja jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba preveriti vrednosti jetrnih encimov.

Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika s pioglitazonom nadaljevati, mora do laboratorijskih ovrednotenj temeljiti na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje ukiniti.

### ***Pridobivanje telesne mase***

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so zasledili z odmerkom povezano pridobivanje telesne mase, ki je lahko posledica kopičenja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščenja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je nadzor prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko nadzorovane diete.

### ***Hematologija***

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavilo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4 % relativno znižanje) in hematokrita (4,1 % relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opazili pri bolnikih zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3 do 4 % in hematokrit 3,6 do 4,1 % relativno znižanje) in v manjšem obsegu pri bolnikih zdravljenih s sulfonilsečnino in inzulinom (hemoglobin 1 do 2 % in hematokrit 1 do 3,2 % relativno znižanje) v primerjalnih nadzorovanih preskušanjih s pioglitazonom.

### ***Hipoglikemija***

Kot posledica povečane občutljivosti za inzulin, so lahko bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem zdravljenju z inzulinom, izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in bo morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine ali inzulina.

### ***Očesne bolezni***

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v postmarketinških poročilih poročali o novonastalih ali poslabšanih diabetičnega makularnega edema z zmanjšanjem ostrine vida. Mnogo teh bolnikov je poročalo o sočasnem perifernem edemu. Ni jasno ali obstaja neposredna povezava med pioglitazonom in makularnim edemom, vendar pa morajo biti zdravniki pri predpisovanju zdravila pozorni na možnost pojava makularnega edema, če bolniki poročajo o motnjah ostrine vida; razmisliti je potrebno o napotitvi bolnika na ustrezen oftalmološki pregled.

### ***Drugo***

V združeni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 s pioglitazonom in 7400 s primerjalnim zdravilom zdravljenih bolnikov, ki so se zdravili do 3,5 let, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6 % žensk, ki so jemale pioglitazon v primerjavi z 1,7 % žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolnikov-let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlomov na 100 bolnikov-let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej zbirki podatkov o pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolnikov-let uporabe.

V 3,5 letni PROactive študiji srčno-žilnega tveganja je 44/870 (5,1 %; 1,0 zlom na 100 bolnikov-let) žensk zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome v primerjavi s 23/905 (2,5 %; 0,5 zlomov na 100 bolnikov-let) žensk zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških zdravljenih s pioglitazonom niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

Pri dolgoročnem zdravljenju žensk s pioglitazonom, je potrebno upoštevati tveganje za zlome.

Zaradi okrepitve delovanja inzulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov posledično povzroči obnovitev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Bolnice se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasni uporabi pioglitazona in zaviralcev (npr. gemfibrozil) ali induktorjev (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali o spremembi zdravljenja sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Tablete zdravila Pioglitazon Lek vsebujejo laktozo monohidrat in jih zato bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo indukcije glavnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale zaviranja kateregakoli podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontraceptivi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in zaviralci HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8), povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Zaradi možnega povečanja od odmerka odvisnih neželenih dogodkov, bo pri sočasnem dajanju gemfibrozila morda potrebno znižati odmerek pioglitazona. Razmisliti je treba o uvedbi skrbnega spremljanja glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8), povzroči 54 % zmanjšanje AUC pioglitazona. Ob sočasnem dajanju rifampicina bo morda potrebno zvišati odmerek pioglitazona. Razmisliti je treba o uvedbi skrbnega spremljanja glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### *Nosečnost*

Pri človeku ni zadostnih podatkov za potrditev varnosti pioglitazona med nosečnostjo. V študijah s pioglitazonom na živalih so opazili zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona na znižanje materine hiperinzulinemije in povečanju rezistence na inzulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma pri človeku ni jasen, pioglitazona pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

##### *Dojenje*

Dokazali so prisotnost pioglitazona v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko. Pioglitazona se zato ne sme dajati doječim ženskam.

##### *Plodnost*

V študijah plodnosti pri živalih ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Pioglitazon Lek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat (več kot 0,5 %) kot pri placebo in so se pojavili ne kot samo en osamljen primer pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon v dvojno slepih študijah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja			
	V kombinaciji			
	Monoterapija	z metforminom	s sulfonilsečnino	z metforminom in z inzulino

				sulfonilsečnino	m
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>					
okužbe zgornjih dihalnih poti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
bronhitis					pogosti
sinusitis	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>					
anemija		pogosti			
<b>Bolezni imunskega sistema</b>					
Preobčutljivostne in alergijske reakcije <sup>1</sup>	neznano	neznano	neznano	neznano	neznano
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>					
hipoglikemija			občasni	zelo pogosti	pogosti
povečan apetit			občasni		
<b>Bolezni živčevja</b>					
hipoesteziija	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
glavobol		pogosti	občasni		
omotica			pogosti		
nespečnost	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
<b>Očesne bolezni</b>					
motnje vida <sup>2</sup>	pogosti	pogosti	občasni		
makularni edem <sup>3</sup>	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>					
vrtočlavinca			občasni		
<b>Srčne bolezni</b>					
srčno popuščanje <sup>4</sup>					pogosti
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>					
rak mehurja	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>					
dispneja					pogosti

<b>Bolezni prebavil</b>					
flatulenca		občasni	pogosti		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>					
potenje			občasni		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>					
zlom kosti <sup>5</sup>	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
artralgiya		pogosti		pogosti	pogosti
bolečine v hrbtu					pogosti
<b>Bolezni sečil</b>					
hematurija		pogosti			
glikozurija			občasni		
proteinurija			občasni		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>					
erektilna disfunkcija		pogosti			
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>					
edem					zelo pogosti
utrujenost			občasni		
<b>Preiskave</b>					
povečanje telesne mase <sup>6</sup>	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi				pogosti	
zvišanje vrednosti laktatne dehidrogenaze			občasni		
zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze <sup>6</sup>	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana

<sup>1</sup> poročali so o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom. Te reakcije vključujejo anafilaksijo, angioedema in urtikatijo.

<sup>2</sup> O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja in so povezane s spremembami koncentracije glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot opaženo pri zdravljenju z drugimi hipoglikemiki.

<sup>3</sup> O edemih so poročali pri od 6 do 9 % bolnikov, ki so se zdravili s pioglitazonom več kot leto dni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Pogostnost edemov v primerjalnih skupinah (sulfonilsečnina,



metformin) je bila od 2 do 5 %. Edemi, o katerih so poročali, so bili na splošno blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

<sup>4</sup> V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju pri zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, vendar pa je bila povečana pri uporabi pioglitazona v kombiniranem zdravljenju z inzulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6 % višja s pioglitazonom kot s placebom, kadar je bil dodan k zdravljenju, ki je vključevalo inzulin. Vendar pa to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. Pri tržni uporabi pioglitazona so redko poročali o srčnem popuščanju, vendar bolj pogosto, kadar je bil pioglitazon uporabljen v kombinaciji z inzulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi.

<sup>5</sup> Opravljena je bila združena analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 bolnikov v skupini zdravljeni s pioglitazonom in 7400 v skupini zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajala do 3,5 let. Opazili so višji delež zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6 %) v primerjavi s tistimi, ki so prejemale primerjalno zdravilo (1,7 %). Pri moških zdravljenih s pioglitazonom niso opazili povečanja deleža zlomov (1,3 %) v primerjavi s tistimi, ki so prejemali primerjalno zdravilo (1,5 %).

V 3,5 letni PROactive študiji je 44/870 (5,1 %) žensk zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome v primerjavi s 23/905 (2,5 %) žensk zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških zdravljenih s pioglitazonom niso opazili povečanja deleža zlomov (1,7 %) v primerjavi s tistimi zdravljenimi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

<sup>6</sup> V nadzorovanih preskušanjih s primerjalnim zdravilom je bilo povprečno povečanje telesne mase pri zdravljenju s pioglitazonom v obliki monoterapije od 2 do 3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini zdravljeni s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg oziroma, dodan sulfonilsečnini za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg, dodatek metformina sulfonilsečnini pa povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

<sup>7</sup> V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot tista opažena v primerjalnih skupinah zdravljenih z metforminom ali s sulfonilsečnino. Povprečne ravni jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale. V postmarketinških izkušnjah so se pojavljali redki primeri povišanih vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o smrtnem izidu, vzročna povezava ni bila ugotovljena.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolniki jemali pioglitazon v višjem od najvišjega priporočenega odmerka 45 mg dnevno. Najvišji poročani odmerek, ki je bil sestavljen iz dajanja 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni, ni bil povezan s kakršnimikoli simptomi.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali z inzulinom se lahko pojavi hipoglikemija. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in splošne podporne ukrepe.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, peroralni antidiabetiki; oznaka ATC: A10BG03.

Učinek pioglitazona je lahko posredovan preko zmanjšanja inzulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje preko aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar vodi v povečano občutljivost za inzulin v jetrnih celicah, maščobnih celicah ter celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povečuje periferno porabo glukoze v primeru inzulinske rezistence.

Nadzor glikemije na tešče in po obrokih hrane se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij inzulina tako na tešče kot po obrokih hrane. Da bi ocenili čas do neuspeha zdravljenja (definiran kot pojav vrednosti HbA1c enake ali večje kot 8,0 % po prvih šest mesecih zdravljenja), so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom, kadar se uporabljata kot monoterapiji, podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s tistimi zdravljenimi s pioglitazonom. Po dveh letih je bil nadzor glikemije (definiran kot vrednosti HbA1c manjše od 8,0 %) vzdrževan pri 69 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50 % bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar se uporabljata v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, merjen kot povprečna sprememba vrednosti HbA1c od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh zdravljenih skupinah podoben. Stopnja slabšanja vrednosti HbA1c v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, primerjani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije inzulina, 12 mesecev naključno razdeljeni tako, da so se zdravili s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižane vrednosti HbA1c za 0,45 % v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z inzulinom, in znižan odmerek inzulina v skupini zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za inzulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično pomembno znižal vrednosti razmerja albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan z značilnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je značilno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstra-abdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za inzulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižanje skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter zvišanje ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično pomembnimi povišanji ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično pomembnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, ter tudi hipertrigliceridemijo po obroku prek učinkovanja na absorbirane kakor tudi v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki so bili neodvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

V PROactive študiji srčno-žilnega izida je bilo 5238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in z že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno razdeljenih na zdravljenje s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in srčno-žilnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejemale inzulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Za izpolnjevanje vključitvenega kriterija za študijo, so morali imeti bolniki v anamnezi eno ali več od naslednjega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali koronarni arterijski transplantatni obvod, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno imela miokardni infarkt in približno 20 % jih je predhodno imelo kap. Približno polovica študijske populacije je imela v anamnezi vsaj dva srčno-žilna vključitvena kriterija. Skoraj vse osebe (95 %) so prejemale srčno-žilna zdravila (selektivne antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagonist angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrate, diuretike, acetilsalicilno kislino, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega primarnega cilja, ki je bil sestavljen iz smrtnosti iz vseh razlogov, neusodnega miokardnega infarkta, kapi, akutnega koronarnega sindroma, težjih amputacij nog, koronarne revaskularizacije in revaskularizacije nog, rezultati kažejo, da glede uporabe pioglitazona ni dolgoročnih srčno-žilnih pomislekov. Vendar pa so bile povečane incidence edemov, pridobivanja telesne mase in srčnega popuščanja. Dviga smrtnosti zaradi srčnega popuščanja niso opazili.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije pioglitazona v nespremenjeni obliki so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Pri odmerkih od 2 do 60 mg so opazili sorazmerno večanje plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4 do 7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80 %.

### *Porazdelitev*

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,25 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (več kot 99 %).

**Biotransformacija**

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidroksilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokroma P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Ob upoštevanju aktivnosti, koncentracije in vezave na beljakovine, je prispevek pioglitazona in presnovka M-III k učinkovitosti enak. Na tej podlagi je prispevek M-IV k učinkovitosti enak približno trikratniku prispevka pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon zavira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije glavnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) zviša plazemsko koncentracijo pioglitazona, sočasno dajanje rifampicina (induktor citokroma P450 2C8) pa jo zniža (glejte poglavje 4.5).

**Izločanje**

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku se je označevalec pojavil predvsem v blatu (55 %) in v manjši količini v urinu (45 %). Pri živalih se lahko zazna le majhno količino nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

**Starejši**

Farmakokinetiki v stanju dinamičnega ravnovesja sta podobni pri bolnikih, starih 65 let in več, ter pri mladih osebah.

**Bolniki z okvaro ledvic**

Pri bolnikih z okvaro ledvic so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek matične učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

**Bolniki z okvaro jeter**

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona je nespremenjena, vendar ob povečanem volumnu porazdelitve. Torej je intrinzični očistek zmanjšan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V toksikoloških študijah so se po ponavljajočih se odmerkkih pri miših, podganah, psih in opicah konsistentno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opažali povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te izsledke so opazili pri vseh živalskih vrstah pri plazemskih koncentracijah, ki so bile manjše ali enake 4-kratnim plazemskim koncentracijam pri klinični izpostavljenosti. V študijah s pioglitazonom na živalih so opazili zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona na znižanje materine hiperinzulinemije in povečanju rezistence na inzulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opazili povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrhnjice sečnega mehurja.

Domnevali so, da sta nastanek in prisotnost kamnov v sečilih s posledičnim draženjem in hiperplazijo, mehanska osnova opaženega tumorogenega odziva pri podganjih samcih. 24-mesecev trajajoča mehanska študija na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je pomembno zmanjšala incidenco tumorjev, vendar je ni odpravila. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odziv, vendar menijo, da ni primarni vzrok za hiperplastične spremembe. Pomena tumorogenih ugotovitev pri podganjih samcih za človeka ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Pri psih ali opicah, ki so prejeli pioglitazon do 12 mesecev, niso opazili hiperplazije sečnega mehurja.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v debelem črevesu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje: ob klinični uporabi pioglitazona ni pričakovati vpliva na okolje.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
hidroksipropilceluloza  
kalcijev karmelozat  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Al/Al omot: 28 tablet.  
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

3b

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57, 1526 Ljubljana  
Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-2108/11 (15 mg)  
5363-I-2109/11 (30 mg)  
5363-I-2110/11 (45 mg)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 07.11.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26.11.2013