

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Novapio 15 mg tablete

Novapio 30 mg tablete

Novapio 45 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Novapio 15 mg tablete

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku klorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 37,24 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Novapio 30 mg tablete

Jedna tableta sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku klorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 74,46 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Novapio 45 mg tablete

Jedna tableta sadrži 45 mg pioglitazona (u obliku klorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 111,70 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Novapio 15 mg tablete

Tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, neobložene tablete promjera oko 5,0 mm, s utisnutom oznakom "P" s jedne strane i "15" s druge strane.

Novapio 30 mg tablete

Tablete su bijele do gotovo bijele, ravne, okrugle, neobložene tablete promjera oko 7,0 mm, sa zaobljenim rubovima i utisnutom oznakom "PIO" s jedne strane i "30" s druge strane.

Novapio 45 mg tablete

Tablete su bijele do gotovo bijele, ravne, okrugle, neobložene tablete promjera oko 8,0 mm, sa zaobljenim rubovima i utisnutom oznakom "PIO" s jedne strane i "45" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pioglitazon je indiciran kao druga ili treća linija liječenja šećerne bolesti tipa 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 nepodnošenja

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 nepodnošenjem metformina ili u kojih je metformin kontraindiciran, s nedostatnom kontrolom glikemije usprkos monoterapiji sulfonilurejom u najvećoj podnošljivoj dozi.

kao **trojna peroralna terapija** u kombinaciji s

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

Pioglitazon je također indiciran u kombinaciji s inzulinom u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedostatnom kontrolom glikemije pomoću inzulina u kojih je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti (vidjeti dio 4.4).

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje pioglitazonom može se započeti dozom od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan. Doza se može postupno povećavati do 45 mg jedanput na dan.

Kod kombinacije s inzulinom, može se nastaviti s postojećom dozom inzulina nakon što se započne terapija pioglitazonom. Ako bolesnici prijave hipoglikemiju, doza inzulina mora se sniziti.

Posebne populacije

Stariji

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 Zadržavanje tekućine i zatajenje srca).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom 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 jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Novapio u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Pioglitazon tablete uzimaju se peroralno 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, koje može pogoršati ili izazvati zatajenje srca. Kod liječenja bolesnika s najmanje jednim čimbenikom rizika od razvoja kongestivnog zatajenja srca (npr. prethodni infarkt miokarda, simptomatska koronarna bolest ili starija dob), liječnici trebaju započeti s najnižom dostupnom dozom i postupno je povećavati. Bolesnici trebaju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine ili 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. Budući da su i inzulin i pioglitazon povezani sa zadržavanjem tekućine, njihova istovremena primjena može povećati rizik od edema. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi perifernih edema i zatajenja srca kod bolesnika koji su istodobno uzimali pioglitazon s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i selektivne COX-2 inhibitore. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako nastupi pogoršanje srčanog statusa.

Ispitivanje kardiovaskularnog ishoda kod primjene pioglitazona provedeno je u bolesnika mlađih od 75 godina sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom teškom makrovaskularnom bolešću. Pioglitazon ili placebo bili su pridodani postojećoj antidiabetičkoj i kardiovaskularnoj terapiji u trajanju do 3,5 godine.

Ovo je ispitivanje pokazalo povećani broj zabilježenih slučajeva zatajenja srca; međutim, to nije dovelo do povećanja smrtnosti u ovom ispitivanju.

Stariji

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

U svjetlu rizika povezanih sa životnom dobi (osobito karcinoma mokraćnog mjehura, prijeloma i zatajenja srca), potrebno je pažljivo razmotriti ravnotežu između koristi i rizika kako prije, tako i tijekom liječenja starijih bolesnika.

Karcinom mokraćnog mjehura

U meta-analizi kontroliranih kliničkih ispitivanja češće su zabilježeni slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura u skupinama koje su primale pioglitazon (19 slučajeva na 12 506 bolesnika, 0,15%) nego u kontrolnim skupinama (7 slučajeva na 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 kraće od godinu dana, u skupinama koje su primale pioglitazon bilo je 7 slučajeva (0,06%), a u kontrolnim skupinama 2 slučaja (0,02%). Epidemiološka ispitivanja također ukazuju na malo povećan rizik od karcinoma mokraćnog mjehura u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih pioglitazonom, iako nisu sva ispitivanja utvrdila statistički značajan povećan rizik.

Prije početka liječenja pioglitazonom treba procijeniti čimbenike rizika za karcinom mokraćnog mjehura (rizici uključuju dob, pušenje, profesionalnu izloženost nekim tvarima ili kemoterapeuticima, npr. ciklofosfamidu ili prethodnu radioterapiju u području zdjelice). Svaku makroskopsku hematuriju treba provjeriti prije početka terapije pioglitazonom.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako tijekom liječenja razviju makroskopsku hematuriju ili druge simptome, kao što su dizurija ili neodgodiva potreba za mokrenjem.

Praćenje funkcije jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi poremećaja hepatocelularne funkcije (vidjeti dio 4.8). Stoga se u bolesnika liječenih pioglitazonom preporučuje povremeno određivati jetrene enzime. Jetrene enzime treba provjeriti prije početka terapije pioglitazonom u svih bolesnika. Terapija pioglitazonom ne smije se započeti u bolesnika s povišenim početnim razinama jetrenih enzima (ALT > 2,5 x iznad gornje granice normale) ili nekim drugim dokazom bolesti jetre.

Nakon početka terapije pioglitazonom preporučuje se povremeno određivati jetrene enzime na temelju kliničke procjene. Ako se tijekom terapije pioglitazonom razine ALT povise na vrijednosti koje su 3 puta iznad gornje granice normale, razine jetrenih enzima treba čim prije ponovno provjeriti. Ako razine ALT ostanu povišene > 3 x iznad gornje granice normale, terapiju treba prekinuti. Ako neki bolesnik razvije simptome koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, koji mogu uključivati neobjašnjenu mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksiju i/ili tamnu boju mokraće, potrebno je provjeriti jetrene enzime. Odluku o nastavku liječenja pioglitazonom treba donijeti na temelju kliničke procjene ovisno o laboratorijskim nalazima. Ako se primijeti žutica, primjenu lijeka treba prekinuti.

Povećanje tjelesne težine

Kliničkim ispitivanjima pioglitazona pokazalo se da je povećanje tjelesne težine povezano s dozom, što može biti posljedica nakupljanja masnog tkiva, a u nekim je slučajevima povezano sa zadržavanjem tekućine. U nekim slučajevima povećanje tjelesne težine može biti simptom zatajenja srca pa se tjelesna težina mora pažljivo pratiti. Dijeta s kontroliranim unosom kalorija dio je liječenja šećerne bolesti. Bolesnicima treba savjetovati da se strogo pridržavaju dijete s ograničenim unosom kalorija.

Hematologija

Tijekom terapije pioglitazonom došlo je do malog smanjenja prosječne vrijednosti hemoglobina (relativno smanjenje za 4%) i hematokrita (relativno smanjenje za 4,1%), sukladno hemodiluciji. U usporednim kontroliranim ispitivanjima pioglitazona opažene su slične promjene u bolesnika liječenih metforminom (relativno smanjenje hemoglobina za 3–4% i hematokrita za 3,6–4,1%) i u manjoj mjeri u bolesnika liječenih sulfonilurejom i inzulinom (relativno smanjenje hemoglobina za 1–2% i hematokrita za 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 imati rizik od hipoglikemije povezane s dozom pa možda bude potrebno smanjiti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Poremećaji oka

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi novonastalog ili pogoršanja već postojećeg dijabetičkog makularnog edema sa smanjivanjem oštine vida uz tiazolidindione, uključujući pioglitazon. Mnogi od tih bolesnika istodobno su prijavili periferne edeme. Nije jasno postoji li izravna veza između pioglitazona i makularnog edema, ali liječnici trebaju imati na umu mogućnost 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 prijelomima kostiju kao nuspojava u randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima na više od 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 liječenih usporednim lijekom. Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) u odnosu na usporedni lijek (1,5%).

Izračunata incidencija prijeloma iznosila je 1,9 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih pioglitazonom i 1,1 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih usporednim lijekom. Opaženo povećanje rizika od prijeloma u žena u ovom sklopu podataka o pioglitazonu stoga iznosi 0,8 prijeloma na 100 bolesnik-godina primjene.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnog rizika 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 bolesnik-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).

Zbog pojačanog djelovanja inzulina, liječenje pioglitazonom u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika može rezultirati povratkom ovulacije. Te 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 inhibitora (npr. gemfibrozil) ili induktora (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8. Kontrolu glikemije treba pažljivo pratiti. Treba razmotriti prilagodbu doze pioglitazona unutar preporučenog doziranja ili promjene u liječenju šećerne bolesti (vidjeti dio 4.5).

Novapio sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važne učinke 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 čovjeka sugeriraju da nema indukcije glavnih inducibilnih citokroma P450, 1A, 2C8/9 i 3A4. *In vitro* ispitivanja pokazala su da nema inhibicije niti jedne podvrste citokroma P450. Ne očekuju se interakcije s tvarima koje ti enzimi metaboliziraju, npr. oralnim kontraceptivima, ciklosporinom, blokatorima kalcijevih kanala i inhibitorima reduktaze HMGCoA.

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, možda bude 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 citokroma P450 2C8) rezultira smanjenjem AUC-a pioglitazona za 54%. Dozu pioglitazona možda će trebati povisiti kad 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 mogla utvrditi sigurnost pioglitazona tijekom trudnoće. Ograničenje fetalnog rasta bilo je očigledno u ispitivanjima pioglitazona na životinjama. To se moglo pripisati djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećanje inzulinske rezistencije koje nastaje tijekom trudnoće i tako smanjuje raspoloživost metaboličkih supstrata za fetalni rast. Važnost takvog mehanizma u ljudi nije jasna pa se pioglitazon ne smije primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

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

Plodnost

U ispitivanjima utjecaja na plodnost u životinja nije bilo učinaka na kopulaciju, impregnaciju i indeks plodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Novapio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnici koji osjete poremećaj vida moraju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave koje su bile zabilježene češće (> 0,5%) nego uz placebo ili kao izolirani slučaj u bolesnika koji su primali pioglitazon u dvostruko slijepim ispitivanjima navedene su niže prema MedDRA pojmovima, klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je navedena kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj klasi organskih sustava nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj incidenciji te sve manjoj ozbiljnosti.

Nuspojava	Učestalost nuspojava pioglitazona prema režimu liječenja				
	Monoterapija	Kombinacija			
		s metforminom	sa sulfonilurejom	s metforminom i sulfonilurejom	s inzulinom
Infekcije i infestacije					
infekcije gornjih dišnih puteva	često	često	često	često	često
bronhitis					često
sinusitis	manje često	manje često	manje često	manje često	manje često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)					
karcinom mokraćnog mjehura	manje često	manje često	manje često	manje često	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava					
anemija		često			
Poremećaji imunološkog sustava					
preosjetljivost i alergijske reakcije	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane					
hipoglikemija			manje često	vrlo često	često
pojačan 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					

poremećaj vida ²	često	često	manje često		
makularni edem	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta					
vertoglavica			manje često		
Srčani poremećaji					
zatajenje srca ³					često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					
dispneja					često
Poremećaji probavnog sustava					
nadutost		manje često	često		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
znojenje			manje često		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					
prijelom kosti ⁴	često	često	često	često	često
artralgiya		često		često	često
križobolja					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 ⁵					vrlo često
umor			manje često		
Pretrage					
povećana tjelesna težina ⁶	često	često	često	često	često
povišena kreatin fosfokinaza u krvi				često	
povišena laktična dehidrogenaza			manje često		
povišena alanin aminotransferaza 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 s promjenama glukoze u krvi zbog privremene promjene u turgoru i indeksu loma leće kakav se vidi i kod druge hipoglikemijske terapije.

³ U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, incidencija prijavljenih zatajenja srca uz liječenje pioglitazonom bila je podjednaka onoj u skupinama koje su primale placebo, metformin ili sulfonilureju, ali povišena kad se pioglitazon primjenjivao u kombiniranoj terapiji s inzulinom. U ispitivanju ishoda u bolesnika s postojećom teškom makrovaskularnom bolešću, incidencija ozbiljnog zatajenja srca bila je 1,6% viša uz pioglitazon nego uz placebo kad se pioglitazon dodao terapiji koja je uključivala inzulin. Međutim, to nije dovelo do povećanja smrtnosti u ovom ispitivanju. U ovom ispitivanju, u bolesnika koji su primali pioglitazon i inzulin zabilježen je veći postotak bolesnika sa zatajenjem srca u skupini bolesnika u dobi 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 srca bila je 8,2% kod osoba u dobi ≥ 65 godina, u odnosu na 4,0% u bolesnika mlađih od 65 godina. Zatajenje srca uz primjenu pioglitazona zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet i bilo je češće kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi.

⁴ Provedena je analiza objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojavama u randomiziranim, usporednim lijekom kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima u više od 8100 bolesnika u skupinama liječenima pioglitazonom i 7400 bolesnika u skupinama liječenima 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 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 one liječene usporednim lijekom (2,1%). Slučajevi prijeloma kostiju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su i u muškaraca i žena (vidjeti dio 4.4).

⁵ Edem je zabilježen u 6-9 % bolesnika liječenih pioglitazonom tijekom godinu dana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Učestalost edema u skupinama liječenim komparatorom (sulfonilureja, metformin) bila je 2-5 %. Slučajevi edema bili su u pravilu blagog do umjerenog intenziteta i obično nisu zahtijevali prekid liječenja.

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 onome opaženom u 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 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 smanjenjem tjelesne težine za 1,0 kg.

⁷ U kliničkim ispitivanjima pioglitazona, incidencija povišenja ALT-a za više od tri puta iznad gornje granice normale bila je jednaka onoj uz placebo, ali manja od one opažene u skupinama koje su kao usporedni lijek primale metformin ili sulfonilureju. Prosječne razine jetrenih enzima smanjivale su se s liječenjem pioglitazonom. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je rijetkih slučajeva povišenih jetrenih enzima i poremećaja funkcije jetre. Premda je smrtni ishod zabilježen u vrlo rijetkim slučajevima, uzročno-posljedični odnos nije ustanovljen.

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 četiri dana, a potom od 180 mg na dan tijekom sedam dana nije bila povezana ni sa kakvim simptomima.

Hipoglikemija može nastati u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom. U slučaju predoziranja treba primijeniti simptomatske i opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti; lijekovi za snižavanje glukoze u krvi, osim inzulina; ATK oznaka: A10BG03.

Učinci pioglitazona mogu biti posredovani smanjenjem inzulinske rezistencije. Pioglitazon vjerojatno djeluje putem aktivacije posebnih receptora u jezgri (receptor gama aktiviran peroksizomskim proliferatorom – PPAR gama), što u životinja dovodi do povećane osjetljivosti jetre, masnog tkiva i skeletnih mišića na inzulin. Pokazalo se da liječenje pioglitazonom smanjuje proizvodnju glukoze u jetri i povećava periferno uklanjanje glukoze u slučaju inzulinske rezistencije.

Poboljšava se kontrola glikemije natašte i nakon obroka u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Poboljšana kontrola glikemije povezana je sa smanjenjem koncentracije inzulina u plazmi kako natašte, tako i nakon obroka. Kliničko ispitivanje pioglitazona u usporedbi s monoterapijom gliklazidom bilo je produljeno 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-Meierovom analizom pokazalo se 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 održana u 69% bolesnika liječenih pioglitazonom u odnosu na 50% bolesnika koji su uzimali gliklazid. U ispitivanju kombinirane terapije u trajanju od dvije godine u kojem se pioglitazon uspoređivao s gliklazidom kad se dodavao metforminu, 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 neodgovarajućom kontrolom glikemije usprkos tromjesečnog razdoblja optimizacije inzulina bili su randomizacijom raspodijeljeni u skupinu koja je primala pioglitazon odnosno skupinu koja je primala placebo tijekom 12 mjeseci. Bolesnici koji su primali pioglitazon imali su prosječno smanjenje HbA_{1c} za 0,45% u usporedbi s onima koji su nastavili primati samo inzulin, a u skupini koja je liječena pioglitazonom smanjena je doza inzulina.

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

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine, pioglitazon je dosljedno pokazivao statistički značajno sniženje omjera albumina i kreatinina u usporedbi s početnim omjerom.

Učinak pioglitazona (monoterapija dozom od 45 mg naspram placebo) ispitivao se u malom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću 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 praćene su poboljšanom inzulinskom osjetljivošću. U većini kliničkih ispitivanja primijećeno

je sniženje ukupnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u plazmi te povišenje razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, uz mala ali ne i klinički značajna povišenja razine LDL-kolesterola.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do dvije godine, pioglitazon je snizio ukupne trigliceride u plazmi i slobodne masne kiseline te povisio razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, metforminom i gliklazidom. Pioglitazon nije uzrokovao statistički značajna povišenja razine LDL-kolesterola u usporedbi s placebom, dok su smanjenja opažena uz metformin i gliklazid. U jednom ispitivanju u trajanju od 20 tjedana, osim što je smanjio trigliceride 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 sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom teškom makrovaskularnom bolešću bilo je randomizacijom raspodijeljeno u skupinu koja je primala pioglitazon i onu koja je primala placebo uz postojeću antidijabetičku i kardiovaskularnu terapiju u trajanju do 3,5 godine. Prosječna dob ispitivane populacije bila je 62 godine; prosječno trajanje šećerne bolesti bilo je 9,5 godina. Približno je jedna trećina bolesnika primala 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 srčanu intervenciju ili premosnicu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, bolest koronarnih arterija ili opstruktivnu bolest perifernih arterija. Gotovo je polovica bolesnika prethodno 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, nitrata, diuretike, aspirin, 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, veća amputacija noge, koronarna revaskularizacija i revaskularizacija noge, rezultati pokazuju da primjena pioglitazona nije nosila dugoročne kardiovaskularne rizike. Međutim, incidencija edema, povećanja tjelesne težine i zatajenja srca bila je povišena. Nije bilo primijećeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži pioglitazon u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa šećernom bolešću tipa 2. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, pioglitazon se brzo apsorbira, a vršne koncentracije neizmijenjenog pioglitazona u plazmi obično se postižu 2 sata nakon primjene. Proporcionalno povišenje koncentracije u plazmi bilo je primijećeno kod doza od 2 mg do 60 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4–7 dana doziranja. Ponovljene doze ne rezultiraju nakupljanjem lijeka ili metabolita. Na apsorpciju ne utječe uzimanje hrane. Apsolutna bioraspoloživost veća je od 80%.

Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije u ljudi je 0,25 l/kg.

Pioglitazon i svi djelatni metaboliti opsežno se vežu za proteine plazme (> 99%).

Biotransformacija

Pioglitazon se opsežno metabolizira u jetri hidroksilacijom alifatskih metilenskih skupina. To se pretežno događa putem citokroma P450 2C8, iako i drugi izoenzimi mogu biti uključeni u manjem stupnju. Tri od šest identificiranih metabolita su aktivni (M-II, M-III i M-IV). Kad se uzmu u obzir aktivnost, koncentracije i vezanje za proteine, pioglitazon i metabolit M-III jednako pridonose djelotvornosti. Na temelju toga, doprinos M-IV djelotvornosti približno je trostruko veći od doprinosa pioglitazona, dok je relativna djelotvornost M-II minimalna.

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

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važnih učinaka niti na farmakokinetiku niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenpropumona i metformina. Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) povećava, a s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) snižava koncentracije pioglitazona u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog pioglitazona u čovjeka, označeni lijek većim se dijelom otkrio u stolici (55%) i u manjoj mjeri u mokraći (45%). U životinja se samo mala količina neizmijenjenog pioglitazona može otkriti u mokraći ili fecesu. Prosječni poluvijek eliminacije neizmijenjenog pioglitazona iz plazme u čovjeka iznosi 5 do 6 sati, a za njegove djelatne metabolite ukupno 16 do 23 sata.

Stariji bolesnici

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Ukupna koncentracija pioglitazona u plazmi nije izmijenjena, ali je volumen raspodjele povećan. Intrinzički klirens stoga je smanjen, povezan s većim udjelom nevezanog pioglitazona.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima nakon ponavljanja doziranja u miševa, štakora, pasa i majmuna dosljedno su primijećeni povećanje volumena plazme hemodilucijom, anemija i reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Osim toga, primijećeno je povećano odlaganje i infiltracija masti. Ovi su nalazi bili primijećeni u svih vrsta pri koncentracijama u plazmi koje su bile ≤ 4 puta veće od kliničke izloženosti. U ispitivanjima pioglitazona na životinjama opaženo je i usporenje fetalnog rasta. To se pripisalo djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećane inzulinske rezistencije tijekom trudnoće, čime se smanjila raspoloživost metaboličkih supstrata za fetalni rast.

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

Stvaranje i prisutnost kamenaca u mokraćnom sustavu s posljedičnom nadraženošću i hiperplazijom postavila se kao 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 i spriječilo nastanak tumora. Prisutnost mikrokristala pogoršala je hiperplastički odgovor, ali nije se smatrala primarnim uzrokom hiperplastičnih promjena. Važnost ovih tumorogenih nalaza u mužjaka štakora za ljude ne može se isključiti.

U miševa nije bilo tumorogenog odgovora, bez obzira na spol životinja. Hiperplazija mokraćnog mjehura nije opažena u pasa i majmuna liječenih pioglitazonom u trajanju do 12 mjeseci.

Na životinjskom modelu obiteljske adenomatozne polipoze, liječenje s dva druga tiazolidindiona povećala je brojnost tumora u debelom crijevu. Važnost ovog nalaza nije poznata.

Procjena rizika za okoliš:

Ne očekuje se utjecaj na okoliš tijekom kliničke primjene pioglitazona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

karmelozakalcij
hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri, pakiranja od 14, 28, 30, 45, 50, 56, 84, 90, 98, 112 i 196 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novatin Limited
5A Bokka tac-Carcara

Limiti ta' l-Mgarr
MGR 1731
Malta

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

Novapio 15 mg tablete: HR-H-574691629
Novapio 30 mg tablete: HR-H-304782591
Novapio 45 mg tablete: HR-H-684481393

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13. svibnja 2019./ 20. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.12.2025.