

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pioglitazon Mylan 15 mg tablety

Pioglitazon Mylan 30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15 mg nebo 30 mg pioglitazonum (jako hydrochlorid).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 15 mg tableta obsahuje 49,17 mg monohydrátu laktózy.

Jedna 30 mg tableta obsahuje 98,34 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

15 mg: Bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní tablety s vyraženým značením „PG“ nad „15“ na jedné straně a „G“ na druhé straně. Průměr tablety: 6 mm ± 0.3 mm.

30 mg: Bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní tablety s vyraženým značením „PG“ nad „30“ na jedné straně a „G“ na druhé straně. Průměr tablety: 7 mm ± 0.3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pioglitazon je indikován k léčbě diabetes mellitus II. typu:

- u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou kompenzací dietou a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci.

Pioglitazon je také indikován v kombinaci s inzulínem u dospělých pacientů s diabetes mellitus II. typu s nedostatečnou kontrolou glykémie inzulínem, u kterých není možné použít metformin z důvodu kontraindikace nebo intolerance (viz bod 4.4).

3 až 6 měsíců po zahájení léčby pioglitazonem, by měla být u pacientů posouzena přiměřenost odpovědi na léčbu (např. snížení HbA1c). U pacientů, kteří nevykazují adekvátní odpověď, by měla být léčba pioglitazonem ukončena. S ohledem na možná rizika dlouhodobé léčby je nutné, aby lékař pravidelně hodnotil přínos udržovací léčby pioglitazonem (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu pioglitazonem lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg jednou denně.

V kombinaci s inzulínem je možné podávat dosavadní dávky inzulínu i po zahájení léčby pioglitazonem. V případě hypoglykémie je třeba snížit dávku inzulínu.

Starší populace:

U starších pacientů není úprava dávky nutná. (viz bod 5.2). Lékař by měl zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou a dávku postupně zvyšovat, zvláště když pioglitazon se používá v kombinaci s inzulínem (viz bod 4.4 Retence tekutin a srdeční selhání).

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu >4 ml/ min) není úprava dávky nutná (viz bod 5.2). O použití pioglitazonu u dialyzovaných pacientů nejsou žádné údaje, proto se pioglitazon u těchto pacientů nesmí používat.

Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater se pioglitazon nesmí používat (viz bod 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost pioglitazonu u dětí a mladistvých do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Tablety pioglitazonu se užívají perorálně jednou denně nezávisle na jídle. Tablety by měly být polknuty a zapity sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Srdeční selhání nebo anamnéza srdečního selhání (NYHA funkční třída I. až IV)
- Porucha funkce jater
- Diabetická ketoacidóza
- Aktivní rakovina močového měchýře nebo anamnéza rakoviny močového měchýře
- Nevyjasněná makroskopická hematurie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Retence tekutin a srdeční selhání

Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbací nebo prohloubení srdečního selhání. Při léčbě pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pro rozvoj srdečního selhávání (např. předchozí infarkt myokardu nebo symptomatická ischemická choroba srdeční nebo u starších pacientů) by lékaři měli zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou a její zvyšování by mělo být postupné. U pacientů

by měly být sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu. Z postmarketingového období byly hlášeny případy srdečního selhání u pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů se selháním srdce v anamnéze. Pokud je pioglitazon podáván společně s inzulínem, měly by být u pacientů sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy. Vzhledem k tomu, že inzulín a pioglitazon mohou způsobovat retenci tekutin, může jejich současné užívání zvyšovat riziko edémů. Z postmarketingového období byly hlášeny případy periferního edému a srdečního selhání u pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s nesteroidními protizánětlivými léky včetně selektivních inhibitorů COX-2. V případě zhoršení srdečních funkcí je třeba léčbu pioglitazonem přerušit.

U pacientů mladších 75 let s diabetes mellitus II. typu a pre-existujícím makrovaskulárním onemocněním byla provedena studie zaměřená na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby. K existující antidiabetické a kardiovaskulární terapii byl až po dobu 3,5 let přidán pioglitazon nebo placebo. Tato studie ukázala zvýšený počet hlášení srdečního selhání, nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii.

Starší populace

Použití v kombinaci s inzulínem je třeba u starších pacientů pečlivě zvážit z důvodu zvýšeného rizika závažného srdečního selhání.

S ohledem na rizika související s věkem (zejména rakovinu močového měchýře, zlomeniny a srdeční selhání), by měl být pečlivě posuzován poměr přínosů a rizik jak před, tak během léčby starších pacientů.

Rakovina močového měchýře

V metaanalýze kontrolovaných klinických studiích s pioglitazonem byl hlášen častější výskyt případů rakoviny močového měchýře (19 případů z 12506 pacientů, 0,15%) v porovnání s kontrolními skupinami (7 případů z 10212 pacientů, 0,07%), HR = 2,64 (95% interval spolehlivosti 1.11-6.31, p = 0,029). Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijním přípravkem kratší než jeden rok v době stanovení diagnózy rakoviny močového měchýře, zůstal poměr 7 případů (0,06%) u pacientů léčených pioglitazonem a 2 případy (0,02%) v kontrolních skupinách. Epidemiologické studie také naznačily malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, přestože ne ve všech studiích bylo zjištěno statisticky významné zvýšené riziko.

Rizikové faktory rakoviny močového měchýře je třeba posoudit před zahájením léčby pioglitazonem (rizika zahrnují věk, kouření, expozici některým chemickým látkám v rámci zaměstnání nebo v rámci chemoterapie, např. cyklofosamid nebo předchozí radiační léčba v pánevní oblasti). Každá makroskopická hematurie by měla být před zahájením léčby pioglitazonem vyšetřena.

Pacienti by měli být poučeni, aby urychleně vyhledali svého lékaře, pokud se v průběhu léčby objeví makroskopická hematurie nebo další příznaky, jako je dysurie nebo nucení na močení.

Sledování jaterních funkcí

Při postmarketingovém sledování byly vzácně hlášeny poruchy funkce jater (viz bod 4.8). Proto se u pacientů léčených pioglitazonem doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů. Kontrola jaterních transamináz by měla být provedena u všech pacientů před zahájením léčby. Léčbu pioglitazonem není možno zahájit u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních transamináz (ALT > 2,5 násobek horní hranice normy) nebo s jinými příznaky onemocnění jater.

Po zahájení léčby pioglitazonem je doporučena kontrola hladiny jaterních enzymů v pravidelných

intervalech dle posouzení klinického stavu. Dojde-li během léčby ke zvýšení hodnot ALT na trojnásobek horní hranice, je třeba jaterní testy co nejdříve zopakovat. Pokud je i nadále hodnota ALT trojnásobně vyšší oproti normě, musí být léčba pioglitazonem přerušena. Při výskytu příznaků onemocnění jater, jako jsou např. nevysvětlitelná nevolnost, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč, musí být jaterní testy rovněž vyšetřeny. Rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě pioglitazonem, by mělo být podloženo klinickým zhodnocením stavu pacienta a výsledky laboratorních testů. Objeví-li se žloutenka, musí být léčba tímto léčivým přípravkem přerušena.

Zvýšení tělesné hmotnosti

V klinických studiích bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti v závislosti na dávce, které může být způsobeno hromaděním tuku a v některých případech spojeno s retencí tekutin. V některých případech může být zvýšení hmotnosti symptomem srdečního selhání, a proto by měla být hmotnost pečlivě kontrolována. Součástí léčby cukrovky je i dieta. Pacienti mají být poučeni o nutnosti dodržovat dietu s kontrolovaným přísunem kalorií.

Hematologie

V průběhu léčby pioglitazonem došlo k mírnému snížení hemoglobinu (relativní snížení o 4%) a hematokritu (relativní snížení o 4,1%) v soulase s hemodilucí. Podobné změny byly pozorovány u metforminu (relativní snížení hemoglobinu o 3-4% a hematokritu o 3,6-4,1%) a v menším rozsahu i u sulfonylurey a inzulínu (relativní snížení hemoglobinu o 1-2% a hematokritu o 1-3,2%) při srovnávacích studiích s pioglitazonem.

Hypoglykémie

Jako důsledek zvýšené senzitivity k inzulínu může být u pacientů užívajících pioglitazon v dvojkombinaci nebo trojkombinaci se sulfonylureou nebo v dvojkombinaci s inzulínem přítomno vyšší riziko hypoglykémie související s dávkou léků. Může být nezbytná redukce dávky sulfonylurey nebo inzulínu.

Oční poruchy

Při léčbě thiazolidindiony, včetně pioglitazonu, byly v rámci postmarketingového sledování hlášeny případy nového vzniku, případně zhoršení diabetického makulárního edému se snížením zrakové ostrosti. Mnozí z těchto pacientů hlásili současný výskyt periferních otoků. Není jasné, zda existuje přímá souvislost mezi pioglitazonem a makulárním edémem, předepisující lékaři by si však měli být vědomi možnosti vzniku makulárního edému, pokud pacienti udávají poruchy zrakové ostrosti. V těchto případech by měla být zvážena příslušná oftalmologická péče.

Ostatní

Zvýšený výskyt zlomenin u žen byl pozorován v souhrnné analýze hlášení zlomenin jako nežádoucích účinků z randomizovaných, kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studií, které zahrnovaly 8100 pacientů léčených pioglitazonem a 7400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 let.

Zlomeniny byly pozorovány u 2,6% žen léčených pioglitazonem ve srovnání s 1,7% žen léčených komparátorem. Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

Vypočítaná incidence zlomenin byla 1,9 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených pioglitazonem oproti 1,1 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených komparátorem. Pozorované navýšení rizika zlomenin u žen léčených pioglitazonem v tomto souboru je tedy 0,8 fraktur na 100 pacientoroků.

V 3,5leté studii kardiovaskulárního rizika PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 pacientek

léčených pioglitazonem (5,1%, 1 fraktura na 100 pacientoroků) ve srovnání s 23 pacientkami se zlomeninami z 905 pacientek léčených komparátorem (2,5%, 0,5 fraktur na 100 pacientoroků). U mužů léčených pioglitazonem nebylo pozorováno zvýšení četnosti výskytu zlomenin (1,7%) oproti komparátoru (2,1%).

Některé epidemiologické studie naznačily podobně zvýšené riziko fraktur u mužů i žen (viz bod 4.8).

Riziko zlomenin by mělo být vzato do úvahy při dlouhodobé léčbě pioglitazonem.

V důsledku zvýšeného účinku inzulínu může vést léčba pioglitazonem k obnovení ovulace u pacientek se syndromem polycystických ovárií. Tyto pacientky mohou otěhotnět. Měly by si toho být vědomy a přejí-li si otěhotnět nebo otěhotní, léčba pioglitazonem musí být přerušena (viz bod 4.6).

Pioglitazon by měl být používán se zvýšenou opatrností v případě současného podávání inhibitorů (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) cytochromu P450 2C8. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie. Měla by být také zvážena úprava dávky v doporučeném rozmezí nebo změna antidiabetické léčby (viz bod 4.5).

Pomocné látky se známým účinkem:

Laktóza

Pioglitazon Mylan obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích interakcí se ukázalo, že pioglitazon neovlivňuje významně farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenprokumonu a metforminu. Nezdá se, že by současné podání pioglitazonu a sulfonylurey ovlivnilo její farmakokinetiku. Ve studiích u lidí nebyla zjištěna indukce hlavních indukovatelných podtypů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V in vitro studiích nebyla zjištěna inhibice žádného podtypu cytochromu P450. Nepředpokládají se žádné interakce s léky, které jsou těmito enzymy metabolizovány, jako je např. perorální antikoncepce, cyklosporin, blokátory vápníkového kanálu a inhibitory HMGCoA reduktázy.

Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem má za následek trojnásobné zvýšení AUC pioglitazonu. Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie (viz bod 4.4). Současné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek snížení AUC pioglitazonu o 54%. Pokud je podáván pioglitazon společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O bezpečnosti pioglitazonu v těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Ve studiích na

zvířatech bylo pozorováno omezení růstu plodu, což lze přisuzovat snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulínové rezistence v těhotenství, čímž je snížena dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu. Relevance tohoto mechanismu u lidí není známa, proto se pioglitazon v těhotenství nesmí podávat.

Kojení

Bylo zjištěno, že se pioglitazon vylučuje do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka u lidí. Z tohoto důvodu se pioglitazon nesmí kojícím ženám podávat.

Fertilita

Studie fertility na zvířatech neukázaly žádný vliv na schopnost oplodnění nebo index fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pioglitazon nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje. Přesto pacienti, u kterých dojde k poruchám zraku, by měli řídit a obsluhovat stroje s opatrností.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následuje výčet nežádoucích účinků, které se vyskytly častěji než u placebo (>0,5%) a které nebyly ojedinělé u pacientů užívajících pioglitazon ve dvojitě zaslepených klinických studiích (řazeno v souladu s MedDRA podle orgánových systémů a absolutní četnosti výskytu). Frekvence nežádoucích účinků je definována: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu a závažnosti.

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích účinků při léčbě pioglitazonem v léčebných režimech				
	Monoterapie	Léčba v kombinaci s			
		Metforminem	Sulphonylureou	Metforminem a Sulphonylureou	Inzulínem
Infekce a infestace					
Infekce horních cest dýchacích	časté	časté	časté	časté	časté
Bronchitida					časté
Sinusitida	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené. (zahrnující cysty a polypy)					
Rakovina močového měchýře	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté

Poruchy krve a lymfatického systému					
Anémie		časté			
Poruchy imunitního systému					
Reakce přecitlivělosti a alergické reakce ¹	není známo	není známo	není známo	není známo	není známo
Hypoglykémie			méně časté	velmi časté	časté
Zvýšená chuť k jídlu			méně časté		
Poruchy nervového systému					
Hypestézie	časté	časté	časté	časté	časté
Bolest hlavy		časté	méně časté		
Závrať			časté		
Nespavost	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté
Poruchy oka					
Poruchy zraku ²	časté	časté	méně časté		
Makulární edém	není známo	není známo	není známo	není známo	není známo
Poruchy ucha a labyrintu					
Vertigo			méně časté		
Srdeční poruchy					
Srdeční selhání ³					časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					
Dyspnoe					časté
Gastrointestinální poruchy					
Flatulence		méně časté	časté		
Poruchy kůže a podkožní tkáně					
Pocení			méně časté		

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					
Zlomeniny kostí ⁴	časté	časté	časté	časté	časté
Bolesti kloubů		časté		časté	časté
Bolesti v zádech					časté
Poruchy ledvin a močových cest					
Hematurie		časté			
Glykosurie			méně časté		
Proteinurie			méně časté		
Poruchy reprodukčního systému a prsu					
poruchy erekce		časté			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					
Edém ⁵					velmi časté
Únava			méně časté		
Vyšetření					
Zvýšení tělesné hmotnosti ⁶	časté	časté	časté	časté	časté
Zvýšení hladiny kreatininfosfokinázy v krvi				časté	
Zvýšení laktátdehydrogenázy			méně časté		
Zvýšení alaninaminotransferázy ⁷	není známo	není známo	není známo	není známo	není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

¹ Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy reakcí přecitlivělosti u pacientů léčených pioglitazonem. Tyto reakce zahrnovaly anafylaxi, angioedém a kopřivku.

² Poruchy zraku se vyskytovaly především v počátku léčby a souvisely s přechodnými změnami turgoru a indexu lomu oční čočky při změnách hladin krevního cukru, jak bývá patrné u léčby jinými antidiabetiky.

³ V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt srdečního selhání stejný u pioglitazonu jako ve skupinách léčených metforminem, sulfonyleureou stejně jako při podávání placeba, ale byl vyšší při kombináční léčbě s inzulinem. Ve studii u pacientů s preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním byl výskyt vážného srdečního selhání po přidání pioglitazonu k dosavadní terapii zahrnující inzulín vyšší o 1,6% oproti placebo. Tato skutečnost ovšem nevedla v této studii ke zvýšení mortality. V této studii bylo u pacientů, kteří dostávali pioglitazon a inzulín, pozorováno vyšší procento

pacientů se srdečním selháním ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty pod 65 let věku (9,7 % ve srovnání se 4,0 %). U pacientů na inzulínu bez pioglitazonu byla incidence srdečního selhání 8,2 % ve věku ≥ 65 let ve srovnání s 4,0 % u pacientů pod 65 let. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno srdeční selhání při podávání pioglitazonu a častěji však v případech podávání v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů s anamnézou srdečního selhání.

⁴Byla provedena souhrnná analýza zlomenin hlášených jako nežádoucí účinek v randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných komparátorem, které zahrnovaly 8100 pacientů léčených pioglitazonem a 7400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 let. Byl pozorován zvýšený výskyt zlomenin u žen užívajících pioglitazon (2,6%) ve srovnání s komparátorem (1,7%). Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

V 3,5leté studii PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 (5,1%) pacientek léčených pioglitazonem ve srovnání se zlomeninami u 23 z 905 (2,5%) pacientek léčených komparátorem. U mužů léčených pioglitazonem (1,7%) nebylo pozorováno zvýšení rizika zlomenin oproti komparátoru (2,1%). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny zlomeniny kostí jak u mužů, tak u žen (viz bod 4.4).

⁵Otoky se vyskytly u 6-9 % pacientů léčených pioglitazonem v kontrolovaných klinických studiích v průběhu jednoho roku. Výskyt otoků ve srovnávacích skupinách (sulfonylurea, metformin) činil 2-5 %. Otoky byly mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovaly ukončení léčby.

⁶V aktivních srovnávacích kontrolovaných studiích bylo u pacientů s monoterapií pioglitazonem průměrné zvýšení tělesné hmotnosti 2-3 kg za rok, podobně jako v aktivní srovnávací skupině léčených sulfonylureou. V kombinačních studiích pioglitazonu podávaného s metforminem činilo průměrné zvýšení 1,5 kg za rok a v kombinaci se sulfonylureou 2,8 kg. Ve srovnávacích studiích při přidání sulfonylurey k metforminu se tělesná hmotnost zvýšila za rok průměrně o 1,3 kg a při přidání metforminu k sulfonyluree byl průměrný pokles tělesné hmotnosti 1,0 kg.

⁷V klinických studiích s pioglitazonem byl výskyt více než trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejný jako u placebo, ale menší než ve srovnávacích skupinách u metforminu a sulfonylurey. Průměrné hladiny jaterních enzymů se při podávání pioglitazonu snížily. Při postmarketingovém sledování se vzácně objevilo zvýšení hladin jaterních enzymů a hepatocelulární dysfunkce. Velmi vzácně byly pozorovány i fatální případy, vztah k pioglitazonu však nebyl potvrzen.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Pacienti v klinických studiích užívali pioglitazon v dávkách vyšších než je doporučená maximální

dávka 45 mg/den. Maximální uváděná dávka byla 120 mg/den po čtyři dny a poté 180 mg/den po sedm dní bez jakýchkoli příznaků.

Při kombinované léčbě se sulfonylureou nebo inzulinem může dojít k hypoglykémii. V případě předávkování je třeba provést podpůrná opatření a zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky na léčbu diabetes mellitus, léky snižující hladinu glukózy v krvi vyjma inzulinu; ATC kód A10BG03.

Mechanismus účinku

Účinky pioglitazonu jsou pravděpodobně zprostředkovány snížením inzulinové rezistence. Zdá se, že pioglitazon účinkuje prostřednictvím aktivace specifických jaderných receptorů (gama receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu), která vede ke zvýšení citlivosti na inzulin v buňkách jater, tukové tkáni a kosterního svalstva u zvířat. Zjistilo se, že léčba pioglitazonem snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy v případě inzulinové rezistence.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s diabetes mellitus II. typu se vlivem léčby pioglitazonem zlepšily hodnoty glykémie nalačno i po jídle. Zlepšení kontroly glykémie je spojeno se sníženou koncentrací inzulinu nalačno i po jídle. Za účelem stanovení doby, po které dochází k selhání léčby (definované jako přítomnost HbA1c $\geq 8,0\%$ po prvních šesti měsících léčby), bylo prodlouženo trvání klinické studie srovnávající monoterapii pioglitazonem vs. gliclazidem. Ve srovnání s pioglitazonem Kaplan-Meierova analýza prokázala kratší dobu do selhání léčby u pacientů léčených gliclazidem. Po dvou letech byla kontrola glykémie (definovaná jako HbA1c $\leq 8,0\%$) udržena u 69% pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s 50% pacientů léčených gliclazidem. Ve dvouleté studii srovnávající kombinované podávání metforminu společně s pioglitazonem nebo gliclazidem, byla kontrola glykémie, měřené jako průměrná změna HbA1c od počáteční hodnoty, v prvním roce léčby podobná v obou skupinách. Ve druhém roce bylo zhoršení HbA1c menší u pioglitazonu ve srovnání s gliclazidem.

V placebem kontrolované studii byli pacienti s nedostatečnou kontrolou glykémie po tříměsíční optimalizaci léčby inzulinem po dobu 12 měsíců randomizováni do skupiny s podáváním pioglitazonu nebo placebo. U pacientů ve skupině s pioglitazonem došlo k redukci HbA1c o 0,45% ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulinem a ve skupině s pioglitazonem došlo také k redukci dávky inzulinu.

Analýza HOMA (homeostasis model assessment) uvádí zlepšení funkce beta-buněk stejně jako zvýšení citlivosti na inzulin při podávání pioglitazonu. Dvouleté klinické studie ukázaly přetrvání tohoto účinku.

V jednoletých klinických studiích pioglitazon konzistentně statisticky významně snižoval poměr albumin/kreatinin ve srovnání s počátečním stavem.

Účinek pioglitazonu (45 mg v monoterapii versus placebo) byl studován v malé 18-ti týdenní studii u diabetiků II. typu. Podávání pioglitazonu vedlo k významnému zvýšení tělesné hmotnosti, přičemž množství viscerálního tuku bylo významně nižší, zatímco objem extraabdominálního tuku vzrostl. Změny distribuce tělesného tuku při podávání pioglitazonu provázelo zlepšení citlivosti na inzulin. Ve většině klinických studií bylo v porovnání s placebem pozorováno snížení celkové plazmatické hladiny

triglyceridů a volných mastných kyselin a zvýšení hladiny HDL cholesterolu a malé, ale klinicky nevýznamné zvýšení hladiny LDL cholesterolu.

Při srovnání s placebem, metforminem nebo gliklazidem v klinických studiích trvajících až dva roky pioglitazon redukoval celkové plazmatické hladiny triglycedridů a volných mastných kyselin a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. Ve srovnání s placebem pioglitazon nezvýšil statisticky významně hladinu LDL cholesterolu, zatímco u metforminu a gliclazidu bylo pozorováno její snížení. Ve 20-ti týdenní studii pioglitazon redukoval jak hladinu triglyceridů nalačno, tak zlepšil postprandiální hypertriglyceridemii svým účinkem na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v játrech. Tyto účinky byly nezávislé na účinku pioglitazonu na glykémii a byly statisticky významně odlišné od účinků glibenclamidu.

V klinické studii PROactive, placebem kontrolované studii zaměřené na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby bylo 5238 pacientů s diabetes mellitus II. typu a preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním randomizováno k přidání pioglitazonu nebo placebo k existující antidiabetické a kardiovaskulární terapii po dobu až 3,5 let. Průměrný věk studijního souboru by 62 let, průměrné trvání diabetu 9,5 let. Přibližně jedna třetina pacientů byla léčena inzulinem v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou. Kritériem pro zařazení pacientů do studie byl alespoň jeden z následujících nálezů: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, perkutánní srdeční intervence nebo bypass koronární artérie, akutní koronární syndrom, ischemická choroba srdeční nebo obstruktivní onemocnění periferních artérií. Téměř polovina pacientů prodělala předchozí srdeční infarkt a přibližně 20% pacientů cévní mozkovou příhodu. U přibližně poloviny studijního souboru byla přítomna nejméně dvě vstupní kritéria kardiovaskulárních příhod. Téměř všechny subjekty (95%) užívaly kardiovaskulární léčivé přípravky (betablokátory, ACE inhibitory, angiotensin II antagonisty, blokátory kalciových kanálů, nitráty, diuretika, aspirin, statiny, fibráty).

Ačkoli studie nebyla úspěšná s ohledem na primární endpoint, který zahrnoval mortalitu z jakéhokoli důvodu, nefatální infarkt myokardu, mozkovou mrtvici, akutní koronární syndrom, závažnou amputaci nohy, koronární revaskularizaci a revaskularizaci dolních končetin, výsledky naznačují, že nejsou žádné dlouhodobé kardiovaskulární problémy související s používáním pioglitazonu. Nicméně došlo ke zvýšení výskytu edémů, nárůstu tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Nebylo pozorováno zvýšení mortality z důvodu srdečního selhávání.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím pioglitazon u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus typu II (informace o použití u dětí viz bod 4.2.).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pioglitazon se po perorálním podání rychle vstřebává, maximální plazmatická koncentrace nezměněného pioglitazonu je obvykle dosažena 2 hodiny po podání. V rozmezí dávky 2-60 mg bylo zjištěno lineární zvyšování plazmatické koncentrace závislé na velikosti dávky. Rovnovážný stav je dosažen po 4-7 dnech podávání léku. Opakované podávání nevede ke kumulaci látky ani jejích metabolitů. Příjem potravy neovlivňuje vstřebávání. Absolutní biologická dostupnost pioglitazonu je vyšší než 80%.

Distribuce

Odhadovaný distribuční objem pioglitazonu u člověka je 0,25 l/kg.

Pioglitazon a všechny jeho aktivní metabolity se výrazně vážou na plazmatické bílkoviny (> 99%).

Biotransformace

Pioglitazon je významně metabolizován v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických methylenových skupin, k čemuž dochází převážně na cytochromu P450 2C8, i když se těchto procesů mohou menší měrou zúčastňovat i jiné izoformy. Tři ze šesti identifikovaných metabolitů jsou aktivní (M-II, M-III a M-IV). Vezmeme-li do úvahy aktivitu, koncentrace a vazbu na plazmatické bílkoviny, pioglitazon a metabolit M-III mají stejnou účinnost. Metabolit M-IV je asi 3x účinnější než pioglitazon, zatímco relativní účinek M-II je minimální.

V *in vitro* studiích nebylo zjištěno, že by pioglitazon inhiboval některý podtyp cytochromu P450. U člověka nebyla dokázána indukce hlavních indukovatelných izoenzymů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčních studiích se ukázalo, že pioglitazon nemá významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenprokumonu a metforminu. Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) nebo rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek zvýšení, resp. snížení plazmatické koncentrace pioglitazonu (viz bod 4.5).

Eliminace

Po perorálním podání radioaktivně značeného pioglitazonu u člověka bylo větší množství zachyceno ve stolici (55%) a menší množství v moči (45%). U zvířat je možno stanovit v moči a stolici pouze malé množství nezměněného pioglitazonu. U člověka je průměrná hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu 5-6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16-23 hodin.

Starší populace

U osob ve věku 65 let a více je farmakokinetika pioglitazonu v rovnovážném stavu podobná farmakokinetice u mladších osob.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší plazmatické hladiny pioglitazonu a jeho metabolitů než osoby s normální funkcí ledvin, i když hodnota clearance výchozí nemetabolizované látky po orálním podání je podobná u obou skupin. Z tohoto důvodu se nemění ani koncentrace volného (nevázaného) pioglitazonu.

Pacienti s poruchou funkce jater

Celková plazmatická koncentrace pioglitazonu se mění pouze při zvětšení distribučního objemu. Z tohoto důvodu je vlastní clearance snížena zároveň s vyšším podílem volné frakce pioglitazonu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích bylo po opakovaném podávání pioglitazonu myším, potkanům, psům a opicím pravidelně pozorováno zvýšení objemu plazmy spojené s hemodilucí, anémií a reverzibilní excentrickou hypertrofií srdce. Kromě toho bylo zjištěno zmnožení tukové tkáně a zvýšení infiltrace. Tyto nálezy byly pozorovány u všech druhů při plazmatických koncentracích čtyřnásobných a nižších

než při dávkách léku v klinické praxi. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno omezení růstu plodu, které je možno přičíst účinku pioglitazonu na snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulinové rezistence v těhotenství, čímž se snižuje dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu.

V početných in vitro a in vivo studiích zkoumajících genotoxický potenciál se tato vlastnost u pioglitazonu nepotvrdila. U potkanů dostávajících pioglitazon až po dobu 2 let byl pozorován zvýšený výskyt hyperplazie (samci i samice) a nádorů (samci) močového měchýře.

Tvorba a výskyt močových kamenů s následným podrážděním a hyperplazií byla stanovena jako mechanický základ pro pozorovanou tumorigenní odpověď potkaních samců. 24-měsíční studie těchto mechanických příčin u potkaních samců prokázala, že podávání pioglitazonu vede ke zvýšené incidenci hyperplastických změn v močovém měchýři. Okyselení dietou výskyt nádorů významně snižovalo, avšak neeliminovalo jejich výskyt. Výskyt mikrokrystalů zhoršil hyperplastickou odpověď, ale nebyl považován za primární příčinu hyperplastických změn. Vliv na lidský organismus, vzhledem k tumorigenní odpovědi u potkaních samců, nelze vyloučit.

U myši obou pohlaví nebyl zaznamenán výskyt nádorů při podávání pioglitazonu. Hyperplazie močového měchýře nebyla zjištěna u psů ani opic, kterým byl podáván pioglitazon po dobu až 12 měsíců.

Na zvířecím modelu familiární adenomatózní polypózy (FAP) vedla léčba dalšími dvěma thiazolidindiony ke zvýšenému výskytu nádorů v tlustém střevě. Význam tohoto nálezu není znám.

Posouzení rizika pro životní prostředí:

Nepředpokládá se žádný vliv na životní prostředí způsobený klinickým použitím pioglitazonu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelózy
Polysorbát 80 (E433)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Lahvičky: Spotřebujte do 90 dnů od otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Blistry: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Lahvičky: Po otevření lahvičku vždy pevně uzavřete, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistr v balení po 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletách.

Bílá HDPE lahvička s bílým neprůhledným PP uzávěrem opatřeným hliníkovou těsnicí vložkou a vysoušečem. Lahvička obsahuje 500 tablet (nemocniční balení).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Pioglitazon Mylan 15 mg: 18/562/12-C
Pioglitazon Mylan 30 mg: 18/563/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 9. 2012
Datum prodloužení registrace: 30. 05. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 12. 2021