

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Novapio Plus 15 mg/850 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku klorida) i 850 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Duguljaste, bijele filmom obložene tablete duljine oko 19 mm i širine oko 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Novapio Plus je indiciran kao druga linija liječenja šećerne bolesti tipa 2 u odraslih bolesnika, osobito onih s prekomjernom tjelesnom težinom, koji ne mogu postići zadovoljavajuću kontrolu glikemije samo peroralnim metforminom u najvišim podnošljivim dozama.

Nakon početka terapije pioglitazonom, bolesnike treba kontrolirati nakon 3 do 6 mjeseci kako bi se procijenio odgovor na liječenje (npr. sniženje HbA1c). U bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na liječenje primjenu pioglitazona treba prekinuti. S obzirom na moguće rizike dugotrajnije terapije, liječnici koji propisuju lijek trebaju rutinski kontrolirati održanost koristi primjene pioglitazona (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR \geq 90 ml/min)

Preporučena doza pioglitazona/metformina je 30 mg pioglitazona na dan plus 1700 mg metforminklorida na dan (ova se doza može postići jednom tabletom lijeka Novapio Plus 15 mg/850 mg, koja se uzima dvaput na dan).

Titraciju doze pioglitazona (pridodanog optimalnoj dozi metformina) treba razmotriti prije nego što se bolesnika prebaci na Novapio Plus.

U klinički opravdanim slučajevima može se razmotriti izravna zamjena monoterapije metforminom s lijekom Novapio Plus.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a funkcija bubrega u starijih bolesnika može biti smanjena, potrebno je redovito provjeravati funkciju bubrega u starijih bolesnika koji uzimaju Novapio Plus (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Liječenje treba započeti najnižom dostupnom dozom uz postupno povećavanje doze osobito kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom (vidjeti dio 4.4 Zadržavanje tekućine i zatajenje srca).

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR < 60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Novapio Plus, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazon
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Bez prilagodbe doze. Maksimalna dnevna doza je 45 mg
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
< 30	Metformin je kontraindiciran	

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pioglitazona/metformina u djece i adolescenata starosti do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se trebaju progutati uz čašu vode. Uzimanje lijeka Novapio Plus s hranom ili neposredno nakon obroka može smanjiti gastrointestinalne simptome povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Novapio Plus je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV)
- prisutnim ili preboljenim karcinomom mokraćnog mjehura
- neispitanom makrohaturijom
- akutnom ili kroničnom bolešću koja može prouzročiti hipoksiju tkiva, kao što je srčano ili respiratorno zatajenje, nedavni infarkt miokarda, šok
- oštećenje jetre
- akutno trovanje alkoholom, alkoholizam
- bilo koje vrste akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- dijabetička predkoma
- teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min)
- akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija
 - teška infekcija
 - šok
- intravaskularna primjena kontrastnih sredstava s jodom (vidjeti dio 4.4)
- dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nema kliničkog iskustva s primjenom pioglitazona u trostrukoj kombinaciji s drugim peroralnim antidijabeticima.

Laktacidoza

Laktacidoza je vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće se javlja pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica, smanjeni unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Novapio Plus i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dio 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati Novapio Plus i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (< 7,35), povišene razine laktata u plazmi (> 5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR < 30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3.

Stariji bolesnici često imaju smanjenu funkciju bubrega ali bez simptoma. Potreban je poseban oprez u situacijama u kojim funkcija bubrega može biti narušena, na primjer, kad se započinje antihipertenzivna ili diuretska terapija i na početku liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Zadržavanje tekućine i zatajenje srca

Pioglitazon može dovesti do zadržavanja tekućine, što može pogoršati ili uzrokovati zatajenje srca. Kod liječenja bolesnika s najmanje jednim čimbenikom rizika za razvoj kongestivnog zatajenja srca (npr. prethodni infarkt miokarda, simptomatska bolest koronarnih arterija ili starija dob), liječnici trebaju započeti s najnižom dostupnom dozom i postupno je povećavati. Bolesnike, osobito one sa smanjenom srčanom rezervom, treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine ili pojave otoka. Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi zatajenja srca kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi. Budući da se i inzulin i pioglitazon povezuju sa zadržavanjem tekućine, istovremena primjena inzulina i lijeka Novapio Plus 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. Ako nastupi bilo kakvo pogoršanje srčanog statusa, primjenu lijeka Novapio Plus treba prekinuti.

Utjecaj pioglitazona na kardiovaskularni ishod ispitan je u bolesnika mlađih od 75 godina sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom teškom makrovaskularnom bolešću. Bolesnici su uzimali pioglitazon ili placebo kao dodatak postojećoj antidiabetičkoj i kardiovaskularnoj terapiji u trajanju do 3,5 godina. U ovom je ispitivanju zabilježen povećani broj slučajeva zatajenja srca, ali bez povećanja smrtnosti.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika treba oprezno razmotriti kombiniranu primjenu s inzulinom, zbog povišenog rizika od ozbiljnog zatajenja srca.

Kod procjene rizika povezanih sa životnom dobi (osobito karcinoma mokraćnog mjehura, prijeloma kostiju 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, slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura češće su zabilježeni 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 dijagnosticiranja 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 su ukazala na malo povećan rizik od karcinoma mokraćnog mjehura u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih pioglitazonom, iako statistički značajno povećan rizik nije zabilježen u svim ispitivanjima.

Prije početka liječenja pioglitazonom treba procijeniti čimbenike rizika za karcinom mokraćnog mjehura (rizici uključuju dob, pušenje, profesionalnu izloženost nekim tvarima ili kemoterapeutičima, npr. ciklofosfamidom ili prethodnu radioterapiju u području zdjelice). Svaku makrohematuriju treba obraditi prije početka liječenja pioglitazonom.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako tijekom liječenja primijete makrohematuriju ili druge simptome kao što su dizurija ili urgencija.

Praćenje funkcije jetre

Nakon stavljanja pioglitazona u promet zabilježeni su rijetki slučajevi povišenja jetrenih enzima i poremećaja hepatocelularne funkcije (vidjeti dio 4.8). Iako su u vrlo rijetkim slučajevima zabilježeni smrtni ishodi, uzročno-posljedični odnos nije bio ustanovljen.

Stoga se u bolesnika liječenih lijekom Novapio Plus preporučuje povremeno kontrolirati jetrene enzime. Jetrene enzime treba provjeriti u svih bolesnika prije početka liječenja lijekom Novapio Plus. Terapija lijekom Novapio Plus ne smije se započeti u bolesnika s povišenim razinama jetrenih enzima (ALT povišena više od 2,5 puta iznad gornje granice normale) ili nekim drugim dokazom bolesti jetre.

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

Povećanje tjelesne težine

Kliničkim ispitivanjima pioglitazona dokazalo 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.

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. Slične promjene opažene su u bolesnika liječenih metforminom (relativno smanjenje hemoglobina za 3-4% i hematokrita za 3,6-4,1%) u usporednim kontroliranim ispitivanjima s pioglitazonom.

Hipoglikemija

U bolesnika koji u sklopu dvostruke peroralne terapije primaju pioglitazon sa sulfonilurejom može postojati rizik od hipoglikemije povezane s dozom pa može biti potrebno sniziti dozu sulfonilureje.

Poremećaji oka

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, kod uzimanja tiazolidindiona, uključujući pioglitazon, zabilježeni su slučajevi novonastalog dijabetičkog makularnog edema sa smanjenjem oštine vida. 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.

Kirurški zahvat

Budući da Novapio Plus sadrži metforminklorid, njegova primjena se mora prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu lijeka Novapio Plus treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dio 4.2 i 4.5.

Sindrom policističnih jajnika

Zbog posljedičnog pojačanja djelovanja inzulina, liječenje pioglitazonom u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika može rezultirati ponovnom uspostavom ovulacije. U tih bolesnica može postojati rizik od trudnoće. Bolesnice moraju znati da postoji rizik od trudnoće i liječenje treba prekinuti ako bolesnica želi zatrudnjati ili ako nastupi trudnoća (vidjeti dio 4.6).

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 (vidjeti dio 4.8)

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.

Neka epidemiološka ispitivanja ukazuju na jednako povećni 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).

Pioglitazon treba primjenjivati s oprezom tijekom istodobne primjene inhibitora (npr. gemfibrozil) ili induktora (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8. Potrebne su pažljive kontrole glikemije. Treba razmotriti prilagodbu doze pioglitazona unutar preporučenog doziranja ili promjenu terapije šećerne bolesti (vidjeti dio 4.5).

Podaci o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija za pioglitazon/metformin. Sljedeće tvrdnje donose informacije dostupne za pojedine djelatne tvari (pioglitazon i metformin).

Metformin

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena lijeka Novapio Plus se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s lijekom Novapio Plus, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Kationski lijekovi koji se eliminiraju tubularnom sekrecijom u bubrezima (npr. cimetidin) mogu stupiti u interakciju s metforminom zbog kompeticije za zajedničke sustave tubularnog transporta u bubrezima. Ispitivanje provedeno u sedam normalnih zdravih dragovoljaca pokazalo je da je cimetidin, primijenjen u dozi od 400 mg dvaput na dan, povećao sistemsku izloženost (AUC) metforminu za 50% i Cmax metformina za 81%. Potrebne su pažljive kontrole glikemije te razmotriti prilagodbu doze unutar preporučenog raspona doza i promjenu liječenja šećerne bolesti kad se istovremeno primjenjuju kationski lijekovi koji se eliminiraju tubularnom sekrecijom u bubrezima.

Pioglitazon

Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) rezultira trostrukim porastom AUC-a pioglitazona. Budući da postoji povećana mogućnost nuspojava povezanih s dozom, možda će trebati sniziti dozu pioglitazona kod istovremene primjene gemfibrozila. Potrebne su pažljive kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4). Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) dovodi do sniženja AUC-a pioglitazona za 54%. Dozu pioglitazona možda će trebati povisiti kod istovremene primjene rifampicina. Potrebne su pažljive kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4).

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemski ili lokalno), beta-2-agonisti i diuretici imaju intrinzičko hiperglikemijsko djelovanje. Bolesnika treba o tome obavijestiti i češće pratiti glukozu u krvi, osobito na početku liječenja. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemika treba prilagoditi tijekom terapije i nakon prestanka terapije tim drugim lijekom.

ACE-inhibitori mogu sniziti razinu glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom terapije i nakon prestanka terapije tim drugim lijekom.

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važne učinke na farmakokinetiku i farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenprokumona i metformina. Ispitivanja na ljudima 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 HMGC_oA.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema dostupnih pretkliničkih ili kliničkih podataka o izloženosti pioglitazonu/metforminu tijekom trudnoće ili dojenja.

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Novapio Plus se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako bolesnica želi zatrudnjeti, liječenje lijekom Novapio Plus treba prekinuti.

Trudnoća

Rizik povezan s pioglitazonom

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pioglitazona u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, ali opažena je fetotoksičnost povezana s farmakološkim djelovanjem (vidjeti dio 5.3).

Rizik povezan s metforminom

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke. Mala klinička ispitivanja nisu pokazala da metformin ima malformacijske učinke.

Novapio Plus se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako nastupi trudnoća, liječenje lijekom Novapio Plus treba prekinuti.

Dojenje

Pokazalo se da su i pioglitazon i metformin prisutni u mlijeku ženki štakora tijekom laktacije. Nije poznato bi li dojenje dovelo do izloženosti dojenčeta ovom lijeku pa se stoga Novapio Plus ne smije primjenjivati u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima utjecaja pioglitazona na plodnost u životinja nije bilo učinka na kopulaciju, oplodnju i indeks plodnosti.

Metformin nije utjecao na plodnost u mužjaka i ženki štakora kad se primjenjivao u dozama od čak 600 mg/kg na dan, što približno odgovara trostrukoj maksimalnoj dnevnoj dozi u ljudi na temelju usporedbe površine tijela.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Novapio Plus ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnici koji imaju poremećaj vida trebaju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja provedena su s tabletama pioglitazona/metformina i istovremeno primijenjenima pioglitazonom i metforminom (vidjeti dio 5.1). Na početku liječenja mogu se javiti bol u trbuhu, proljev, gubitak apetita, mučnina i povraćanje. Te su reakcije vrlo česte, ali u većini slučajeva spontano prestaju. Laktacidoza je ozbiljna reakcija koja može nastati vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) (vidjeti dio 4.4), a druge reakcije kao što su prijelomi kostiju, povećanje tjelesne težine i edemi mogu nastati često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u dvostruko slijepim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su niže prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U klasifikaciji organskih sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema sve manjoj incidenciji i padajućoj ozbiljnosti.

Nuspojava	Učestalost nuspojave		
	Pioglitazon	Metformin	Pioglitazon/ metformin
Infekcije i infestacije			
infekcija gornjih dišnih puteva	često		često
sinusitis	manje često		manje često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
rak mokraćnog mjehura	manje često		manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
anemija			često
Poremećaji imunološkog sustava			
preosjetljivost i alergijske reakcije ¹	nepoznato		nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane			
snižena apsorpcija vitamina B12 ²		vrlo rijetko	vrlo rijetko
laktacidoza		vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava			
hipoestezija	često		često
nesanica	manje često		manje često
glavobolja			često
poremećaj osjeta okusa		često	često
Poremećaji oka			
poremećaj vida ³	često		često
makularni edem	nepoznato		nepoznato
Poremećaji probavnog sustava⁴			

Nuspojava	Učestalost nuspojave		
	Pioglitazon	Metformin	Pioglitazon/ metformin
bol u trbuhu		vrlo često	vrlo često
proljevanje		vrlo često	vrlo često
nadutost			manje često
gubitak apetita		vrlo često	vrlo često
mučnina		vrlo često	vrlo često
povraćanje		vrlo često	vrlo često
Poremećaji jetre i žuči			
hepatitis ⁵		nepoznato	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
eritem		vrlo rijetko	vrlo rijetko
pruritis		vrlo rijetko	vrlo rijetko
urtikarija		vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
prijelomi kostiju ⁶	često		često
artralgija			često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
hematurija			često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
erektilna disfunkcija			često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
edemi ⁷			često
Pretrage			
povećana tjelesna težina ⁸	često		često
povišena alanin aminotransferaza ⁹	nepoznato		nepoznato
poremećeni testovi jetrene funkcije ⁵		nepoznato	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

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

² Dugotrajno liječenje metforminom povezano je sa smanjenom apsorpcijom vitamina B12 uz sniženje njegove razine u serumu. Potrebno je uzeti u obzir tu etiologiju ako bolesnik razvije megaloblastičnu anemiju.

³ Poremećaj vida zabilježen je uglavnom na početku liječenja i povezan je s promjenama glukoze u krvi zbog privremene promjene turgidnosti i indeksa refrakcije leće.

⁴ Poremećaji probavnog sustava češće nastaju u početku liječenja i u većine se slučajeva spontano povlače.

⁵ Izolirani slučajevi: poremećaji testova jetrene funkcije ili hepatitis koji se povlači nakon prestanka primjene metformina.

⁶ Provedena je analiza objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojavi u randomiziranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima kontroliranim komparatorom u više od 8100 bolesnika liječenih pioglitazonom i 7400 bolesnika liječenih komparatorima u trajanju do najviše 3,5 godine. Veća stopa prijeloma bila je primijećena u žena koje su uzimale pioglitazon (2,6%) u usporedbi s onima koje su uzimale komparator (1,7%). Nije opaženo povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) u usporedbi s komparatorom (1,5%).

U ispitivanju PROactive u trajanju od 3,5 godine, 44 od 870 (5,1%; 1,0 prijeloma na 100 bolesnik-godina) žena liječenih pioglitazonom imalo je prijelom u usporedbi s 23 od 905 (2,5%; 0,5 prijeloma na 100 bolesnik-godina) žena liječenih komparatorom. Opaženo povećanje rizika od prijeloma kosti u žena koje su u ovom ispitivanju uzimale pioglitazon stoga je iznosilo 0,5 prijeloma na 100 bolesnik-godina primjene. Nije opaženo povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,7%) u usporedbi s komparatorom (2,1%). Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su prijelomi kostiju i kod muških i kod ženskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

⁷ U ispitivanjima kontroliranim aktivnim komparatorom, edemi su zabilježeni u 6,3% bolesnika liječenih metforminom i pioglitazonom, dok je dodavanje sulfonilureje terapiji metforminom rezultiralo edemima u 2,2% bolesnika. Edemi su u zabilježenim slučajevima bili blagi do umjereni i obično nisu zahtijevali prekid liječenja.

⁸ U ispitivanjima kontroliranim aktivnim komparatorom, prosječno povećanje tjelesne težine monoterapijom pioglitazonom iznosilo je 2-3 kg tijekom jedne godine. U kombiniranim ispitivanjima dodavanje pioglitazona metforminu rezultiralo je prosječnim povećanjem tjelesne težine tijekom jedne godine za 1,5 kg.

⁹ U kliničkim ispitivanjima pioglitazona, incidencija povišenja ALT-a više od tri puta iznad gornje granice normale bilo je jednako često kao uz placebo, ali manje često nego u skupinama koje su kao komparator primale metformin ili sulfonilureju. Prosječne razine jetrenih enzima opadale su s trajanjem liječenja pioglitazonom.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, zabilježena incidencija zatajenja srca u skupinama liječenima pioglitazonom bila je jednaka kao i u skupinama koje su primale placebo, metformin ili sulfonilureju, ali bilo je češće 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 je pioglitazon pridodan terapiji koja je uključivala inzulin. Međutim, to nije povećalo smrtnost 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 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 (vidjeti dio 4.4).

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 se traži 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, potom 180 mg na dan tijekom sedam dana, nije bila povezana ni sa kakvim simptomima.

Teško predoziranje metforminom (ili istovremeno prisutnim rizikom od laktacidoze) može dovesti do laktacidoze, koja je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici.

Najučinkovitiji način uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za primjenu kod šećerne bolesti, kombinirani peroralni lijekovi za sniženje glukoze u krvi. ATK oznaka: A10BD05.

Novapio Plus je kombinacija dvije antihiperглиkemijske djelatne tvari s komplementarnim mehanizmom djelovanja koje poboljšavaju kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: pioglitazonom iz klase tiazolidindiona i metforminkloridom iz klase bigvanida. Tiazolidindioni primarno djeluju tako da smanjuju inzulinsku rezistenciju, a bigvanidi tako da smanjuju endogenu proizvodnju glukoze u jetri.

Kombinacija pioglitazona i metformina

Fiksna kombinacija pioglitazona u dozi od 15 mg i metformina u dozi od 850 mg dvaput na dan u tableti (N=201), pioglitazon u dozi od 15 mg dvaput na dan (N=189) i metformin u dozi od 850 mg dvaput na dan (N=210) ispitana je u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju na usporednim skupinama bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i prosječnim početnim HbA1c od 9,5%. Prethodna primjena antidiabetičkih lijekova bila je prekinuta tijekom 12 tjedana prije početnih mjerenja. Nakon 24 tjedna liječenja, primarni ishod bila je prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost HbA1c i iznosila je -1,83% u skupini koja je primala kombinaciju nasuprot -0,96% u skupini koja je primala pioglitazon ($p < 0,0001$) i -0,99% u skupini koja je primala metformin ($p < 0,0001$).

Sigurnosni profil opažen u ovom ispitivanju odgovarao je poznatim nuspojavama pojedinačnih lijekova i nije ukazivao na nove probleme u sigurnosti primjene.

Pioglitazon

Učinci pioglitazona mogu biti posredovani smanjenjem inzulinske rezistencije. Čini se da pioglitazon djeluje putem aktivacije posebnih jezgrinih receptora (receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama) što u životinja dovodi do pojačane osjetljivosti jetre, masnog tkiva i stanica skeletnih mišića na inzulin. Pokazalo se da liječenje pioglitazonom smanjuje

produkciju glukoze u jetri i povećava raspoloživost glukoze na periferiji u slučaju inzulinske rezistencije.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 poboljšana je kontrola glikemije natašte i nakon obroka. Poboljšana kontrola glikemije povezana je sa smanjenjem koncentracije inzulina u plazmi natašte i nakon obroka. Kliničko ispitivanje pioglitazona u usporedbi s gliklazidom u obliku monoterapije bilo je produženo na dvije godine kako bi se procijenilo vrijeme do neuspjeha liječenja (definirano kao vrijednosti HbA1c \geq 8,0% nakon prvih šest mjeseci terapije). Kaplan-Meierova analiza pokazala je kraće vrijeme do neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih gliklazidom u usporedbi s onima liječenima pioglitazonom. Nakon dvije godine, kontrola glikemije (definirane kao HbA1c \geq 8,0%) bila je održana u 69% bolesnika liječenih pioglitazonom u usporedbi s 50% bolesnika liječenih gliklazidom. U dvogodišnjem ispitivanju kombinirane terapije u kojem se pioglitazon uspoređivao s gliklazidom nakon dodavanja metforminu, kontrola glikemije mjerena kao prosječna promjena HbA1c u odnosu na početnu vrijednost bila je slična u obje terapijske skupine nakon jedne godine. Postotak pogoršanja vrijednosti HbA1c tijekom druge godine bio je manji uz pioglitazon nego uz gliklazid.

U placebom kontroliranom ispitivanju, bolesnici s neodgovarajućom kontrolom glikemije unatoč tromjesečnom razdoblju optimizacije inzulina bili su randomizirani u skupinu koja je primala pioglitazon i skupinu koja je primala placebo tijekom 12 mjeseci. Bolesnici koji su primali pioglitazon imali su prosječno sniženje vrijednosti HbA1c za 0,45% u usporedbi s onima koji su nastavili uzimati samo inzulin i doza inzulina bila je snižena u skupini liječenoj pioglitazonom.

Analiza HOMA pokazala je da pioglitazon poboljšava funkciju beta stanica, kao i da povećava osjetljivost na inzulin. Klinička ispitivanja u trajanju od dvije godine pokazala su održanje tog učinka.

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

Učinak pioglitazona (monoterapija dozom od 45 mg naspram placebo) proučen je u malom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana u osoba sa šećernom bolešću tipa 2. Pioglitazon je bio povezan sa značajnim povećanjem tjelesne težine. Visceralno masno tkivo bilo je značajno smanjeno, dok se ekstraabdominalno masno tkivo povećalo. Slične promjene u raspodjeli masnog tkiva u bolesnika koji su uzimali pioglitazon bile su praćene poboljšanom osjetljivošću na inzulin. U većini kliničkih ispitivanja opaženo je sniženje ukupnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u plazmi te povišenje razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, uz malo, ali ne i klinički značajno povišenje razine LDL-kolesterola. U kliničkim ispitivanjima u trajanju do dvije godine, pioglitazon je snizio ukupne trigliceride i slobodne masne kiseline u plazmi i povišio 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 sniženja bila opažena uz metformin i gliklazid. U ispitivanju u trajanju od 20 tjedana, pioglitazon je uz sniženje triglicerida natašte snizio i postprandijalnu hipertrigliceridemiju djelujući i na apsorbirane trigliceride i na one sintetizirane u jetri. Ovi učinci nisu ovisili o učincima pioglitazona na glikemiju i bili su statistički značajno različiti u odnosu na glibenklamid.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnog ishoda, 5238 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i velikim makrovaskularnim bolestima bilo je randomizirano u skupinu koja je primala pioglitazon i skupinu 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. Bolesnici pogodni za uključenje u ispitivanje trebali su imati jedan od sljedećih kriterija: 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, a približno 20% bolesnika je imalo moždani udar. Približno polovica ispitivane populacije imala je najmanje dva kardiovaskularna kriterija za uključenje u ispitivanje. Gotovo su svi ispitanici (95%) uzimali kardiovaskularne lijekove (beta blokatore, ACE inhibitore, antagoniste angiotenzina II, blokatore kalcijevih kanala, nitrate, diuretike, aspirin, statine, fibrate).

Iako studija nije uspjela u pogledu njene primarne mjere ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od mortaliteta svih uzroka; ne-fatalnog infarkta miokarda, moždanog udara, akutnog koronarnog sindroma, amputacije noge, koronarne revaskularizacije i revaskularizacije noge, rezultati ukazuju da nema kardiovaskularne opasnosti pri dugotrajnoj primjeni pioglitazona. Ipak, incidencija edema, porasta tjelesne težine i zatajenja srca je bila povećana. Nije primijećeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca.

Metformin

Metformin je bigvanid s antihyperglikemijskim učincima koji snizuje kako bazalnu, tako i postprandijalnu razinu glukoze u plazmi. Ne potiče izlučivanje inzulina i stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- smanjenjem sinteze glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize
- u mišićima, umjerenim povećavanjem osjetljivosti na inzulini, poboljšava periferni unos i iskorištenje glukoze
- usporavanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metformin potiče sintezu unutarstaničnog glikogena djelujući na glikogen sintetazu. Metformin povećava transportni kapacitet nekih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Metformin u ljudi ima povoljne učinke na metabolizam lipida, neovisno o njegovom djelovanju na glikemiju. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja pokazalo se da metformin pri terapijskim dozama snizuje razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida.

Prospektivno randomizirano (UKPDS) ispitivanje ustanovilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi kod šećerne bolesti tipa 2. Analiza rezultata za bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom koji su nakon neuspjeha liječenja samo dijetom bili liječeni metforminom pokazala je:

- značajno sniženje apsolutnog rizika za sve komplikacije šećerne bolesti u skupini koja je primala metformin (29,8 događaja na 1000 bolesničkih godina) u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom (43,3 događaja na 1000 bolesničkih godina), $p=0,0023$, i kombinirane skupine na sulfonilureji i inzulinskoj monoterapiji (40,1 događaja na 1000 bolesničkih godina), $p=0,0034$ - značajno sniženje apsolutnog rizika svih uzroka smrtnosti povezanih sa šećernom bolešću: metformin sa 7,5 događaja na 1000 bolesničkih godina, samo dijeta s 12,7 događaja na 1000 bolesničkih godina, $p=0,017$
- značajno sniženje apsolutnog rizika ukupne smrtnosti: metformin s 13,5 događaja na 1000 bolesničkih godina u odnosu na samo dijetu s 20,6 događaja na 1000 bolesničkih godina

($p=0,011$), i kombinirane skupine na sulfonilureji i inzulinskoj monoterapiji s 18,9 događaja na 1000 bolesničkih godina ($p=0,021$)

- značajno sniženje rizika od infarkta miokarda: metformin s 11 događaja na 1000 bolesničkih godina, samo dijeta s 18 događaja na 1000 bolesničkih godina, ($p=0,01$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pioglitazona/metformina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u tipu 2 šećerne bolesti. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pioglitazon/metformin

Ispitivanja bioekvivalencije u zdravih dobrovoljaca pokazala su da je pioglitazon/metformin bioekvivalentan primjeni pioglitazona i metformina kad se daju kao zasebne tablete.

Hrana nije utjecala na AUC i C_{max} pioglitazona kad se pioglitazon/metformin primijenio u zdravih dobrovoljaca. Međutim, u slučaju metformina, u sitom stanju prosječni AUC i C_{max} bili su niži (13% odnosno 28%). Hrana je produljila T_{max} pioglitazona za približno 1,9 h, a metformina za 0,8 sati.

Sljedeće tvrdnje odnose se na farmakokinetička svojstva pojedine djelatne tvari pioglitazona/metformina.

Pioglitazon

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 glavnog spoja ili metabolita. Uzimanje hrane ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspodjelivost veća je od 80%.

Distribucija

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

Pioglitazon i svi djelatni metaboliti uglavnom su vezani 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 metabolita 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 ijedan 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, fenoprokumona i metformina. Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) povisuje, 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 izmetu. 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 volumen raspodjele je povećan. Intrinzički klirens stoga je smanjen, a povezan je s većim udjelom nevezanog pioglitazona.

Metformin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene metformin postiže t_{max} za 2,5 h. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina od 500 mg približno je 50-60% u zdravih ispitanika. Nakon peroralne doze, neapsorbirani udio otkriven u stolici iznosio je 20-30%.

Apsorpcija metformina nakon peroralne primjene podložna je zasićenju i nije potpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearna. Kod uobičajenih doza metformina i rasporeda doziranja, dinamička ravnoteža koncentracije u plazmi postiže se u roku od 24-48 sati i općenito je manja od 1 $\mu\text{g/ml}$. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalne razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 4 $\mu\text{g/ml}$, čak i kod najviših doza.

Hrana smanjuje opseg i blago usporava apsorpciju metformina. Nakon primjene doze od 850 mg, opažena je 40% niža vršna koncentracija u plazmi, 25% smanjeni AUC i za 35 minuta produljeno vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi. Klinički značaj tog sniženja nije poznat.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme je zanemarivo. Dio metformina ulazi u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi niža je od vršne vrijednosti u plazmi i nastaje u približno isto vrijeme. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak raspodjele. Raspon prosječnog V_d bio je između 63-276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje neizmijenjen u mokraći. U ljudi nisu pronađeni metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min, što pokazuje da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze, prividni terminalni poluvijek eliminacije iz tijela je približno 6,5 sati. Kad je funkcija bubrega oštećena, bubrežni klirens je snižen proporcionalno klirensu kreatinina i stoga je poluvijek eliminacije produljen, što dovodi do povišenja razine metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kombinacije lijekova u pioglitazonu/metforminu. Sljedeći podaci su rezultati ispitivanja provedenih posebno s pioglitazonom i posebno s metforminom.

Pioglitazon

U toksikološkim su ispitivanjima dosljedno opažene ekspanzija volumena plazme sa hemodilucijom, anemija i reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca nakon ponovljenog doziranja u miševa, štakora, pasa i majmuna. Osim toga, primijećeno je povećano odlaganje i infiltracija masti. Ovi su nalazi opaženi u svih životinjskih vrsta kod koncentracije u plazmi koja je ≤ 4 puta veća od izloženosti kod kliničke primjene. U ispitivanjima pioglitazona na životinjama opaženo je ograničenje fetalnog rasta. To se pripisalo djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećanje inzulinske rezistencije koja nastaje tijekom trudnoće te tako smanjuje dostupnost metaboličkih supstrata potrebnih za rast fetusa.

Pioglitazon nije pokazao genotoksični potencijal u sveobuhvatnoj bateriji in vivo i in vitro testova genotoksičnosti. Povećana incidencija hiperplazije (mužjaci i ženke) i tumora (mužjaci) epitela mokraćnog mjehura opažena je u štakora liječenih pioglitazonom u razdoblju do 2 godine.

Pretpostavilo se da je stvaranje i prisutnost mokraćnih kamenaca s posljedičnom iritacijom i hiperplazijom mehanička osnova za opaženi tumorogeni odgovor u mužjaka štakora. Mehanističko ispitivanje u trajanju od 24 mjeseca u mužjaka štakora pokazalo je da je primjena pioglitazona rezultirala 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.

Niti u ženki niti u mužjaka miša nije bilo tumorogenog odgovora. Hiperplazija mokraćnog mjehura nije opažena u pasa ili majmuna liječenih pioglitazonom do 12 mjeseci.

U životinjskom modelu obiteljske adenomatozne polipoze (FAP), liječenje s druga dva tiazolidindiona je povećalo brojnost tumora u debelom crijevu. Važnost ovog nalaza nije poznata.

Metformin

Neklinički podaci za metformin ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

celuloza, mikrokristalična
povidon (K30)
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk

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

Pakiranja od 28 i 56 filmom obloženih tableta u PA/aluminij/PVC-aluminij blisterima.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novatin Limited
230, Second Floor
Eucharistic Congress Road
Mosta, MST 9039
Malta

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

HR-H-412849202

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoza 2018.

Datum obnove odobrenja: 18. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.02.2024.