

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pioglitazone Bioton 15 mg tabletki

Pioglitazone Bioton 30 mg tabletki

Pioglitazone Bioton 45 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 15 mg pioglitazonu w postaci chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 37,24 mg laktozy bezwodnej (patrz punkt 4.4).

Każda tabletki zawiera 30 mg pioglitazonu w postaci chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 74,46 mg laktozy bezwodnej (patrz punkt 4.4).

Każda tabletki zawiera 45 mg pioglitazonu w postaci chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 111,70 mg laktozy bezwodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki 15 mg: białe lub kremowe, okrągłe, wypukłe, niepowlekane, z wytłoczonym „P” po jednej stronie i „15” po drugiej stronie.

Tabletki 30 mg: białe lub kremowe, okrągłe, płaskie, niepowlekane, ze ściętą krawędzią i z wytłoczonym „PIO” po jednej stronie i „30” po drugiej stronie.

Tabletki 45 mg: białe lub kremowe, okrągłe, płaskie, niepowlekane, ze ściętą krawędzią i z wytłoczonym „PIO” po jednej stronie i „45” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pioglitazon wskazany jest jako lek drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 tak jak przedstawiono poniżej:

w monoterapii

- u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą) z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej, i u których nie można stosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.

w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- metforminą u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy,

- pochodną sulfonilomocznika, tylko u dorosłych pacjentów z nietolerancją metforminy lub u których metformina jest przeciwwskazana; u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek sulfonilomocznika.

w **trzytygodniowej terapii doustnej** w skojarzeniu z

- metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej.

Pioglitazon jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z insuliną w cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą insuliny, którzy nie mogą stosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję (patrz punkt 4.4).

Po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesiącach, w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA1c). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi na leczenie, pioglitazonem należy przerwać. Ze względu na potencjalne ryzyko związane z przedłużonym leczeniem, w trakcie kolejnych rutynowych wizyt, lekarze przepisujący lek powinni oceniać czy leczenie pioglitazonem jest nadal korzystne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie pioglitazonem można rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę.

W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u pacjenta wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zmiana dawki nie jest konieczna (patrz 5.2). Należy rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać, zwłaszcza gdy pioglitazon jest stosowany w skojarzeniu z insuliną (patrz punkt 4.4 *Retencja płynów i niewydolność serca*).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 4 ml/min) nie jest konieczna zmiana dawki leku (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów dializowanych, dlatego nie należy stosować pioglitazonu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować pioglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu pioglitazonu u dzieci i u młodzieży poniżej 18 roku życia. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Pioglitazon w postaci tabletek należy przyjmować doustnie raz na dobę w czasie posiłku lub między posiłkami. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Pioglitazon jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1),
- z występującą obecnie lub w wywiadzie niewydolnością serca (stopień I-IV wg klasyfikacji NYHA),
- z zaburzoną czynnością wątroby,
- z kwasicą ketonową,
- z rakiem pęcherza moczowego występującym aktualnie lub rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie,
- z krwimoczem różnego pochodzenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Retencja płynów i niewydolność serca

Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów, u których występuje przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (np. przebyty zawał serca, objawowa choroba niedokrwienności serca, lub podeszły wiek pacjenta), lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dawki i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować, czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową, nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała lub obrzęki. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną lub z niewydolnością serca w wywiadzie. Podczas stosowania pioglitazonu w leczeniu skojarzonym z insuliną u pacjentów należy obserwować występowanie przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca, zwiększenia masy ciała i obrzęków. Ponieważ insulina i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano również przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych i niewydolności serca u pacjentów stosujących jednocześnie pioglitazon i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego należy przerwać leczenie pioglitazonem.

Badanie oceniające wpływ pioglitazonu na układ sercowo-naczyniowy przeprowadzono z udziałem pacjentów w wieku poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2 i z współistniejącą makroangiopatią. Pacjenci otrzymywali pioglitazon lub placebo jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy lub choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Badanie wykazało zwiększenie częstości występowania przypadków niewydolności serca, jednak nie prowadziło to do zwiększenia śmiertelności podczas tego badania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy starannie rozważyć czy stosować pioglitazon łącznie z insuliną u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkiej niewydolności serca.

Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Rak pęcherza moczowego

W metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych wykazano, że rak pęcherza moczowego występował częściej w grupach otrzymujących pioglitazon (19 przypadków w grupie 12506 pacjentów, 0,15%), niż w grupach kontrolnych (7 przypadków w grupie 10212 pacjentów, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Po wyłączeniu pacjentów, którzy stosowali leczenie przez okres krótszy niż rok i u których stwierdzono raka pęcherza, zaobserwowano 7 przypadków (0,06%) w grupach stosujących pioglitazon i 2 przypadki (0,02%) w grupach kontrolnych. Dostępne dane epidemiologiczne także wskazują na niewielki wzrost ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego w grupie pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, chociaż nie wszystkie badania wskazywały istotny statystycznie wzrost ryzyka.

Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy ocenić czynniki ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego (należą do nich: wiek, palenie tytoniu w wywiadzie, zawodowe narażenie na niektóre substancje chemiczne lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejsza radioterapia okolic miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy zbadać każdy przypadek krwimoczku.

Należy zalecić pacjentowi niezwłoczny kontakt z lekarzem, jeśli w czasie leczenia pioglitazonem wystąpi krwimocz lub inne objawy, takie jak: bolesne oddawanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, uczucie parcia na mocz, lub nietrzymanie moczu.

Monitorowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Dlatego zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych pioglitazonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia pioglitazonem u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność ALAT >2,5 krotnie większa od górnej granicy wartości prawidłowych) lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby.

Po rozpoczęciu stosowania pioglitazonu zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych na podstawie oceny klinicznej. Jeżeli podczas leczenia pioglitazonem aktywność ALAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica wartości prawidłowych, należy jak najszybciej powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy przerwać stosowanie leku, jeżeli aktywność ALAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica wartości prawidłowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję o kontynuacji leczenia pioglitazonem, przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczk, należy przerwać stosowanie leku.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pioglitazonu stwierdzono uzależnione od dawki zwiększenie masy ciała pacjentów, co może wynikać z kumulacji tłuszczu, a w niektórych przypadkach towarzyszy zatrzymaniu płynów. w niektórych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy kontrolować masę ciała. Kontrola spożywanych posiłków jest elementem leczenia cukrzycy. Pacjentom należy zalecić ściśle przestrzeganie diety o ograniczonej wartości kalorycznej.

Parametry hematologiczne

Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względny spadek o 4%) i hematokrytu (względny spadek o 4,1%), związane z hemodylucją. W klinicznych badaniach porównawczych pioglitazonu podobne zmiany w obrazie krwi obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (hemoglobina – spadek względny o 3 - 4%, hematokryt – względny spadek o 3,6 - 4,1%), oraz w mniejszym stopniu u pacjentów przyjmujących

pochodne sulfonilomocznika i insulinę (hemoglobina– względny spadek o 1 - 2%, hematokryt – względny spadek o 1 - 3,2%).

Hipoglikemia

W wyniku zwiększenia wrażliwości na insulinę pacjenci otrzymujący pioglitazon w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch lub trzech leków doustnych, wśród których jest pochodna sulfonilomocznika lub w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch leków, wśród których jest insulina, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii związanej z dawką tego leku i może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku płamki żółtej z pogorszeniem ostrości widzenia, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również pioglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem pioglitazonu i obrzękiem płamki żółtej, jednak lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości widzenia przyczyną może być obrzęk płamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Inne

W zbiorczej analizie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby podczas leczenia trwającego do 3,5 roku z udziałem ponad 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym obserwowano zwiększoną częstość występowania złamań kości u kobiet.

Złamania obserwowano u 2,6% kobiet przyjmujących pioglitazon w porównaniu do 1,7% kobiet przyjmujących lek porównawczy. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do pacjentów leczonych lekiem porównawczym (1,5%).

Obliczona częstość złamań wynosiła 1,9 złamania na 100 pacjentów-let u pacjentek leczonych pioglitazonem i 1,1 złamania na 100 pacjentów-let u pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowane u pacjentek w grupie leczonej pioglitazonem, wynosi zatem 0,8 złamania na 100 pacjentów-let stosowania.

Podczas trwającego 3,5 roku badania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%; 1 złamanie na 100 pacjentów-let) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%; 0,5 złamania na 100 pacjentów-let) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (2,1%).

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują podobnie zwiększone ryzyko złamań zarówno u mężczyzn jak i kobiet.

W długotrwałym leczeniu pacjentów pioglitazonem należy brać pod uwagę ryzyko złamań (patrz punkt 4.8).

Ponieważ pioglitazon wspomaga działanie insuliny, stosowanie leku u pacjentek z zespołem policystycznych jajników może spowodować wznowienie owulacji. U tych pacjentek istnieje możliwość zajścia w ciążę. Należy poinformować pacjentki o możliwości zajścia w ciążę. Pacjentki

pragnące zająć w ciążę oraz te, które zaszły w ciążę, powinny przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.6).

Pioglitazon należy stosować ostrożnie, jeżeli jednocześnie przyjmowane są leki hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu (w zakresie zalecanego dawkowania) lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5).

Lek Pioglitazone Bioton zawiera laktozę jednowodną, w związku z czym lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenprokumonu i metforminy. Jednoczesne stosowanie pioglitazonu i leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika, przypuszczalnie nie wpływa na farmakokinetykę pochodnych sulfonilomocznika. Badania u ludzi nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450, 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, lekami blokującymi kanał wapniowy i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie AUC (pola powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Oznacza to, że w takim przypadku istnieje możliwość nasilenia się objawów niepożądanych pioglitazonu w zależności od zastosowanej dawki. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie AUC pioglitazonu o 54%. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pioglitazonu u kobiet w ciąży. W badaniach pioglitazonu na zwierzętach stwierdzono hamowanie rozwoju płodu. Prawdopodobnie pioglitazon zmniejsza występującą hiperinsulinemię i zwiększoną insulinooporność u kobiet w ciąży, co może prowadzić do zmniejszenia dostępności substancji odżywczych koniecznych do rozwoju płodu. Mechanizm działania nie został jednak wyjaśniony i dlatego pioglitazonu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Wykazano obecność pioglitazonu w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy pioglitazon przenika do mleka kobiet. Z tego powodu nie należy podawać leku kobietom karmiącym piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu pioglitazonu na zdolność do kopulacji, zapłodnienia i płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Pioglitazon Bioton nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci powinni jednak zachować ostrożność w przypadku, gdy wystąpią u nich zaburzenia widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej podano działania niepożądane u pacjentów przyjmujących pioglitazon zgłaszane z większą częstością (> 0,5%) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo oraz występujące częściej niż w pojedynczych przypadkach podczas badań z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane podano zgodnie z terminologią przyjętą przez MedDRA, klasyfikując je według układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania definiowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1000, <1/100); rzadko (>1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W systemie klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia pioglitazonem				
	Leczenie skojarzone				
	monoterapia	z metforminą	z pochodnymi sulfonylo-mocznika	z metforminą i z pochodnymi sulfonylo-mocznika	z insuliną
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze					
zakażenia górnych dróg oddechowych	Często	często	często	często	często
Zapalenie oskrzeli					często
Zapalenie zatok	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
rak pęcherza moczowego	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
niedokrwistość		często			
Zaburzenia układu immunologicznego					
Nadwrażliwość i reakcje alergiczne ¹	Nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
hipoglikemia			niezbyt często	bardzo często	często

wzmoczone łaknienie			niezbyt często		
Zaburzenia układu nerwowego					
zaburzenia czucia	często	często	często	często	często
ból głowy		często	niezbyt często		
zawroty głowy			często		
bezsenna	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia oka					
zaburzenia widzenia ²	często	często	niezbyt często		
obrzęk płamki	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy			niezbyt często		
Zaburzenia serca					
niewydolność serca ³					często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność					często
Zaburzenia żołądka i jelit					
wzdęcia		niezbyt często	często		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
potliwość			niezbyt często		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
złamanie kości ⁴	często	często	często	często	często
ból stawów		często		często	często
ból pleców					często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
krwimocz		często			
cukromocz			niezbyt często		
białkomocz			niezbyt często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji		często			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Obrzęk ⁵					bardzo często
znużenie			niezbyt często		
Badania diagnostyczne					
zwiększenia masy ciała ⁶	często	często	często	często	często
zwiększenie aktywności fosfokinazy				często	

keratynowej we krwi					
zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej			niezbyt często		
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ⁷	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

¹W badaniach postmarketingowych zaobserwowano u pacjentów stosujących pioglitazon reakcje nadwrażliwości. Były to anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

²Zaburzenia widzenia zgłaszano zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków hipoglikemizujących, objawy te są związane ze zmianami stężenia glukozy we krwi wywołującymi przemijające obrzęki oraz zmiany współczynnika załamania światła przez soczewkę oka.

³W kontrolowanych badaniach klinicznych przypadki niewydolności serca zgłaszano z taką samą częstością u pacjentów stosujących pioglitazon jak w grupach pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Ich liczba zwiększyła się jednak, gdy stosowano pioglitazon w leczeniu skojarzonym z insuliną. Badanie, w którym dodano pioglitazon do leczenia insuliną w grupie pacjentów z współistniejącą ciężką makroangiopatią, wykazało że częstość występowania ciężkiej niewydolności serca była o 1,6 % większa w grupie otrzymującej pioglitazon niż w grupie otrzymującej placebo. Nie prowadziło to jednak do zwiększenia śmiertelności podczas badania. W badaniu tym u pacjentów przyjmujących pioglitazon i insulinę, wyższy odsetek pacjentów z niewydolnością serca obserwowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat (9,7% w porównaniu do 4,0%). U pacjentów przyjmujących insulinę bez przyjmowania pioglitazonu częstość występowania niewydolności serca wynosiła 8,2% u pacjentów ≥ 65 lat w porównaniu do 4,0% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. W badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu, rzadko zgłaszano przypadki niewydolności serca. Zgłaszano je jednak częściej, gdy pioglitazon był stosowany w skojarzeniu z insuliną oraz u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

⁴Przeprowadzono zbiorczą analizę działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym w ciągu 3,5 roku. Większy odsetek złamań obserwowano u kobiet przyjmujących pioglitazon (2,6%) w porównaniu do kobiet przyjmujących lek porównawczy (1,7%). Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (1,5%). Podczas trwającego 3,5 roku badania PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano wzrostu częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do leku porównawczego (2,1%). Badania postmarketingowe: złamania kości obserwowano zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (patrz punkt 4.4).

⁵W badaniach klinicznych obrzęki zgłaszano u 6 - 9% pacjentów leczonych pioglitazonem przez rok. Częstość występowania obrzęków w grupach porównawczych (pochodne sulfonilomocznika, metformina) wynosiła od 2 do 5%. Obrzęki miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie; przerwanie leczenia nie było konieczne.

⁶W kontrolowanych badaniach porównawczych średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących pioglitazon w monoterapii po roku wynosiło od 2 do 3 kg. Podobne zwiększenie masy ciała obserwowano w grupie porównawczej, w której stosowano lek z grupy pochodnych sulfonylomocznika.

W badaniach schematów leczenia skojarzonego dołączenie pioglitazonu u pacjentów stosujących wcześniej metforminę powodowało zwiększenie masy ciała średnio o 1,5 kg w ciągu roku, a dołączenie pioglitazonu u pacjentów leczonych wcześniej lekiem z grupy pochodnych sulfonylomocznika powodowało zwiększenie masy ciała średnio o 2,8 kg w ciągu roku.

W grupach porównawczych dołączenie leku z grupy pochodnych sulfonylomocznika u pacjentów stosujących wcześniej metforminę powodowało zwiększenie masy ciała średnio o 1,3 kg, natomiast dołączenie metforminy u pacjentów stosujących wcześniej lek z grupy pochodnych sulfonylomocznika powodowało zmniejszenie masy ciała średnio o 1 kg.

⁷W badaniach klinicznych częstość występowania aktywności AlAT powyżej trzykrotnej górnej granicy wartości prawidłowych była taka sama jak w grupie placebo, ale mniejsza niż w grupach porównawczych, w których stosowano metforminę lub lek z grupy pochodnych sulfonylomocznika. Średnia wartość aktywności enzymów wątrobowych zmniejszała się podczas stosowania pioglitazonu. W badaniach po wprowadzeniu leku do sprzedaży, rzadko zgłaszano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności hepatocytów. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zgonów, jednak związek przyczynowy ze stosowaniem leku nie został ustalony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych pacjenci przyjmowali pioglitazon w dawce większej niż maksymalna zalecana dawka dobową, tj. 45 mg. Przyjmowanie największej zgłoszonej dawki: 120 mg na dobę przez cztery dni, a następnie 180 mg na dobę przez siedem dni, nie wiązało się z żadnymi objawami.

Podczas stosowania leku jednocześnie z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną może wystąpić hipoglikemia. W przypadku przedawkowania leku należy zastosować leczenie objawowe i postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, zmniejszające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insuliny, tiazolidynodiony;
kod ATC: A10 BG 03

Pioglitazon może działać poprzez zmniejszenie insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksyosomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwyty glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 uzyskuje się lepsze wyrównanie glikemii na czczo i po posiłkach. Lepsze wyrównanie glikemii jest związane ze zmniejszeniem stężenia insuliny w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Aby oszacować czas, po którym można stwierdzić, że leczenie przestało być skuteczne ($HbA1c \geq 8,0\%$ po pierwszych sześciu miesiącach terapii), badanie kliniczne pioglitazonu w porównaniu z gliklazidem w monoterapii przedłużono do dwóch lat. Analiza Kaplana-Meiera wykazała, że czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie terapii jest krótszy u pacjentów leczonych gliklazidem w porównaniu z pacjentami leczonymi pioglitazonem. Po upływie dwóch lat wyrównanie glikemii utrzymywało się u 69% pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z 50% pacjentów leczonych gliklazidem. W dwuletnim badaniu porównującym pioglitazon z gliklazidem w skojarzeniu z metforminą, wyrównanie glikemii - mierzone jako średnia zmiana $HbA1c$ w porównaniu ze stanem wyjściowym - po upływie roku było podobne w obu grupach pacjentów. Stopień pogarszania się $HbA1c$ w drugim roku badania był mniejszy w grupie pioglitazonu w porównaniu z grupą gliklazidu.

W badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo pacjenci z niedostatecznie kontrolowaną glikemią, pomimo trzymiesięcznego okresu optymalizacji insulinoterapii, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej pioglitazon lub placebo przez okres 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących pioglitazon nastąpiło zmniejszenie stężenia $HbA1c$ średnio o 0,45% w porównaniu do pacjentów kontynuujących stosowanie insuliny w monoterapii oraz zmniejszenie dawki insuliny w grupie leczonej pioglitazonem.

Badanie wskaźnika HOMA pokazuje, że pioglitazon poprawia czynność komórek beta oraz zwiększa wrażliwość komórek na insulinę. Badania kliniczne trwające dwa lata wykazały utrzymywanie się tego działania.

W badaniach klinicznych trwających jeden rok pioglitazon zawsze wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie stosunku albumin do kreatyniny w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Działanie pioglitazonu (45 mg w monoterapii, w porównaniu z placebo) oceniano w 18-tygodniowym badaniu obejmującym niewielką liczbę pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie leku powodowało istotne zwiększenie masy ciała. Obserwowano istotne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w innych okolicach. Zmianom rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w czasie przyjmowania pioglitazonu towarzyszyło zwiększenie wrażliwości na insulinę. W większości badań klinicznych u pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zmniejszenie całkowitego stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo; obserwowano niewielkie, lecz klinicznie nieistotne zwiększenie stężenia cholesterolu LDL.

W badaniach klinicznych trwających maksymalnie dwa lata, pioglitazon zmniejszał całkowite stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo, metforminą albo gliklazidem. Pioglitazon nie powodował statystycznie istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z placebo, zaś w porównaniu z metforminą i gliklazidem obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniu trwającym 20 tygodni pioglitazon zmniejszał stężenie triglicerydów na czczo. Ponadto, dzięki oddziaływaniu na wchłonięte, jak również syntetyzowane przez wątrobę triglicerydy, zmniejszał hipertrójglicydemię poposiłkową. To działanie przebiegało niezależnie od oddziaływania pioglitazonu na glikemię i było statystycznie istotne w odróżnieniu od glibenklamidu.

W badaniu PROactive oceniającym wpływ leku na układ sercowo-naczyniowy 5238 pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą ciężką makroangiopatią, przydzielono losowo do dwóch grup przyjmujących pioglitazon lub placebo - jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy i choroby sercowo-naczyniowej - maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 62 lata; średni okres trwania cukrzycy wynosił 9,5 roku. W przybliżeniu jedna trzecia pacjentów otrzymywała insulinę w leczeniu skojarzonym z metforminą i(lub) preparatami sulfonilomocznika. Kryteriami włączenia do badania było występowanie jednej lub kilku następujących chorób w wywiadzie: zawał serca, udar, przeszłorna angioplastyka wieńcowa lub pomost żylny aortalno-wieńcowy, ostry zespół wieńcowy, choroba niedokrwienności serca lub choroba tętnic obwodowych. Niemal połowa pacjentów przeżyła wcześniej zawał mięśnia sercowego, a u około 20% przeżyło udar mózgu. W przybliżeniu połowa pacjentów spełniała przynajmniej dwa kryteria włączenia do badania w związku z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Niemal wszyscy pacjenci (95%) otrzymywali leki działające na układ sercowo-naczyniowy (leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny - II, leki blokujące kanały wapniowe, azotany, diuretyki, kwas acetylosalicylowy, statyny, fibraty).

Badanie nie przyniosło spodziewanych wyników w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, który uwzględniał wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, amputację nogi, rewaskularyzację wieńcową i rewaskularyzację kończyn dolnych. Wyniki badania sugerują jednak, że nie ma obaw związanych z długotrwałym stosowaniem pioglitazonu w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych. Jednak częstość występowania obrzęków, zwiększenia masy ciała i niewydolności serca się zwiększyła. Nie zaobserwowano wzrostu śmiertelności w związku z niewydolnością serca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymogu przedstawiania wyników badań pioglitazonu w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. (informacje dotyczące dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pioglitazon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie substancji macierzystej w osoczu występuje zazwyczaj po 2 godzinach po podaniu leku. Obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia leku w osoczu po zastosowaniu dawki od 2 mg do 60 mg. Stan równowagi dynamicznej jest osiągnięty po 4 - 7 dniach podawania leku. Wielokrotne podanie pioglitazonu nie prowadzi do kumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie. Wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Całkowita biodostępność wynosi więcej niż 80%.

Dystrybucja

Oszacowana objętość dystrybucji pioglitazonu u ludzi wynosi 0,25 l/kg mc. Pioglitazon i wszystkie jego czynne metabolity są w bardzo dużym stopniu (> 99%) wiązane z białkami osocza.

Metabolizm

Pioglitazon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, gdzie alifatyczne grupy metylenowe ulegają hydroksylacji. W reakcji uczestniczy głównie izoenzym 2C8 cytochromu P450, chociaż w mniejszym stopniu mogą w niej także brać udział inne izoenzymy. Trzy metabolity z sześciu wykrytych metabolitów (M-II, M-III i M-IV) są aktywne. Biorąc pod uwagę działanie, stężenia i stopień wiązania z białkami, pioglitazon i jego metabolit M-III w równym stopniu odpowiadają za działanie farmakologiczne. Określone w ten sam sposób działanie metabolitu M-IV jest około trzy razy silniejsze niż pioglitazonu, natomiast działanie metabolitu M-II jest znikome.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby pioglitazon hamował którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie stwierdzono, aby u ludzi występowała indukcja głównych ulegających indukcji izoenzymów cytochromu P450, tj. 1A, 2C8/9 i 3A4.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Wykazano, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) lub ryfampicyny (leku indukującego cytochrom P450 2C8) może, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenie pioglitazonu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

U ludzi po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem pioglitazonu, aktywność wydalonego znacznika wykrywano głównie w kale (55%), a w mniejszym stopniu w moczu (45%). U zwierząt zarówno w kale jak i w moczu można wykryć tylko niewielkie ilości niezmetabolizowanego pioglitazonu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji niezmetabolizowanego pioglitazonu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 6 godzin, a okres półtrwania wszystkich czynnych metabolitów wynosi od 16 do 23 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych leku w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i u młodszych osób.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w osoczu jest mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lecz klirens substancji macierzystej po podaniu doustnym jest podobny. Z tego powodu stężenie wolnego (niezwiązanego) pioglitazonu nie zmienia się.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Całkowite stężenie pioglitazonu w osoczu nie zmienia się, lecz wzrasta objętość dystrybucji leku. Powoduje to zmniejszenie wewnętrznego klirensu pioglitazonu ze wzrostem niezwiązanej frakcji leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu pioglitazonu myszom, szczurom, psom i małpom obserwowano zwiększenie objętości osocza z hemodylucją, niedokrwistość i odwracalny przerost odśrodkowy serca. Stwierdzano także zwiększone odkładanie się tłuszczu i nacieki tłuszczowe. Opisane zmiany wykrywano u różnych gatunków, gdy stężenia leku były do 4 razy mniejsze od stężeń uzyskiwanych u pacjentów podczas leczenia lub równe tym stężeniom. W badaniach na zwierzętach obserwowano zahamowanie wzrostu płodu. To działanie można było przypisać hamującemu działaniu pioglitazonu na hiperinsulinemię u samic oraz na zwiększoną w czasie ciąży oporność na insulinę, co prowadziło do zmniejszonej dostępności substratów metabolicznych dla rozwijającego się płodu.

Badania genotoksyczności obejmujące zestaw różnorodnych testów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie wykryły genotoksycznego działania pioglitazonu. U szczurów otrzymujących pioglitazon przez okres do 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania rozrostu nabłonka pęcherza moczowego (u samców i samic) i nowotworów wywodzących się z nabłonka pęcherza moczowego (u samców).

Tworzenie się i obecność kamieni moczowych u samca szczura oraz następujące w wyniku tego podrażnienie i rozrost nabłonka pęcherza moczowego, było postulowane jako mechanistyczna przyczyna odpowiedzi rakotwórczej. Trwające 24 miesiące mechanistyczne badania na samcach szczurów dowiodły, że przyjmowanie pioglitazonu prowadzi do zwiększenia częstości występowania zmian rozrostowych w pęcherzu moczowym. Zakwaszenie moczu pokarmem znacząco zmniejszało częstość występowania guzów nowotworowych, ale nie znosiło sporadycznego ich wystąpienia

Obecność mikrokryształów zastrzała odpowiedź rozrostową, ale nie rozpatrywano jej jako głównej przyczyny zmian rozrostowych. Znaczenie dla ludzi obserwacji o działaniu rakotwórczym leku u samca szczura, nie może być wykluczone.

U samców i samic myszy lek nie indukował powstania guzów. U psów i małą, którym podawano pioglitazon przez okres do 12 miesięcy, nie obserwowano rozrostu ściany pęcherza moczowego. W modelu zwierzęcym rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP) leczenie dwoma innymi lekami z grupy tiazolidynodionów prowadziło do zwiększenia liczby guzów w okrężnicy. Znaczenie tych danych nie jest ustalone.

Ocena ryzyka dla środowiska

Stosowanie pioglitazonu nie ma wpływu na środowisko naturalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karmeloza wapniowa
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

15 mg: 3 lata

30mg, 45 mg: 4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium. Opakowanie zawiera 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 i 196 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego i opakowania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOTON S.A.
02-516 Warszawa
ul. Starościńska 5

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20 365

20 366

20 367

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.03.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-07-18