

ПОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Листовка - Приложение 2	
Към Рег. №	20110712
Разрешение №	31579 / 16-11-2015
Одобрение №	/

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лиспещип 15 mg таблетки  
Lispecip 15 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 15 mg пиоглитазон (*pioglitazone*) (като хидрохлорид) (*as hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 36,866 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките Лиспещип са бели, кръгли, плоски и маркирани с „15” от едната страна и с диаметър приблизително 5,5 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Пиоглитазон е показан като втора или трета линия лечение на захарен диабет тип 2, както е описано по-долу:

като монотерапия

- на възрастни пациенти (особено такива с наднормено тегло), неадекватно контролирани с диета и физически упражнения, при които прилагането на метформин е неподходящо, поради наличието на противопоказания или непоносимост.

като двойна перорална терапия в комбинация с

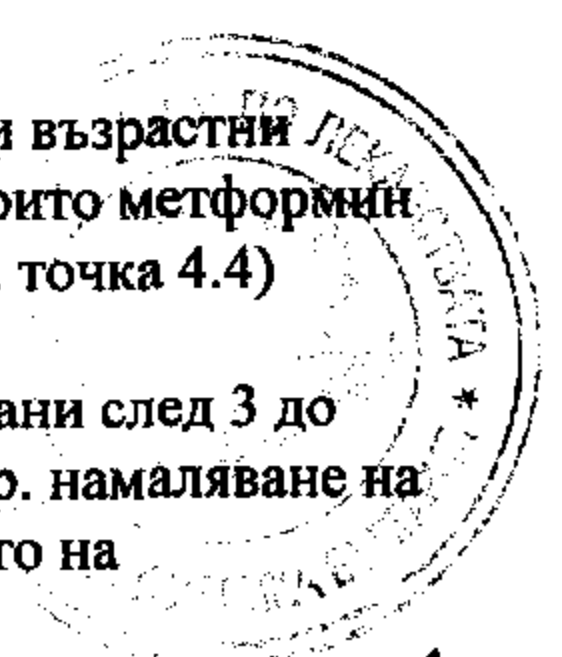
- метформин при възрастни пациенти (особено такива с наднормено тегло) с недостатъчен гликемичен контрол, независимо от приложението на максималната поносима доза при монотерапия с метформин
- сулфанилурейно производно, само при възрастни пациенти, които са показали непоносимост към метформин или, при които метформин е противопоказан, с недостатъчен гликемичен контрол, независимо от приложението на максималната поносима доза при монотерапия със сулфанилурейно производно.

като тройна перорална терапия в комбинация с

- метформин и сулфанилурейно производно при възрастни пациенти (особено такива с наднормено тегло) с недостатъчен гликемичен контрол, независимо от двойната перорална терапия.

Пиоглитазон е показан за комбиниране с инсулин при захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти с недостатъчен контрол на гликемията при лечение с инсулин, при които метформин е неподходящ поради съществуващи противопоказания или непоносимост (вж. точка 4.4)

След започване на лечение с пиоглитазон, пациентите трябва да бъдат прегледани след 3 до 6 месеца, за да се прецени дали отговорът към лечението е задоволителен (напр. намаляване на HbA1c). При пациенти, които не показват задоволителен отговор, приложението на



пиоглитазон трябва да се преустанови. С оглед на потенциалните рискове при продължително лечение, предписващите лекари трябва да потвърдят при последващи рутинни прегледи, че ползата от лечението с пиоглитазон се запазва (вж. точка 4.4).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Лечението с пиоглитазон може да започне с 15 mg или 30 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена до 45 mg веднъж дневно.

При комбиниране с инсулин, текущата доза на инсулин може да бъде запазена при започване на лечение с пиоглитазон. Ако пациентите съобщят за хипогликемия, дозата на инсулина трябва да бъде намалена.

### Специална популация

#### *Старческа възраст*

Не се налага промяна на дозировката при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Лекарите трябва да започнат лечението с най-ниската възможна доза и да увеличават дозата постепенно, особено когато пиоглитазон се използва в комбинация с инсулин (вж. точка 4.4 Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага промяна на дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс  $> 4 \text{ ml/min}$ ) (вж. точка 5.2). Поради липсата на информация относно приложението при пациенти на диализа, пиоглитазон не трябва да се използва от тези пациенти.

#### *Чернодробно увреждане*

Пиоглитазон не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и 4.4).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на пиоглитазон при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

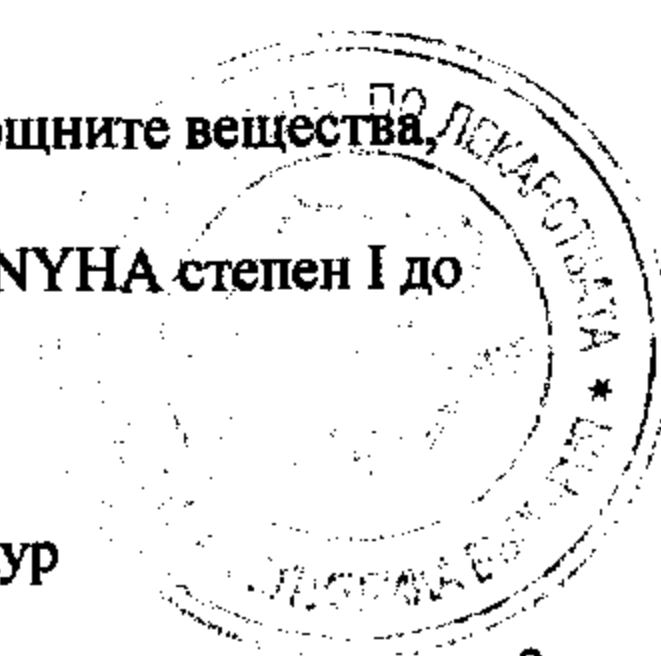
### Начин на приложение

Таблетките пиоглитазон се приемат перорално веднъж дневно със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с чаша вода.

## 4.3 Противопоказания

Пиоглитазон е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (NYHA степен I до IV)
- чернодробно увреждане
- диабетна кетоацидоза
- наличен рак на пикочния мехур или анамнеза за рак на пикочния мехур



- неизследвана макрокопска хематурия

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Задържане на течности и сърдечна недостатъчност*

Пиоглитазон може да причини задържане на течности, което да влоши или ускори появата на сърдечна недостатъчност. Когато се лекуват пациенти с поне един рисков фактор за развитие на застойна сърдечна недостатъчност (например предшестваш миокарден инфаркт или симптоматична коронарна болест или старческа възраст), лекарят трябва да започне лечение с най-ниската възможна доза и постепенно да увеличи дозата. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на теглото или оток; особено тези с намалени сърдечни резерви. Има постмаркетингови съобщения за случаи на сърдечна недостатъчност при комбинираното приложение на пиоглитазон и инсулин или при пациенти с предшестваща сърдечна недостатъчност. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, наддаване на тегло и отоци, когато пиоглитазон се прилага в комбинация с инсулин. Тъй като и инсулин и пиоглитазон са свързани със задържане на течности, тяхната едновременна употреба може да повиши риска от оток. Има постмаркетингови съобщения за случаи на периферен оток и сърдечна недостатъчност при пациенти при едновременна употреба на пиоглитазон и нестероидни противовъзпалителни средства, включително селективни COX-2 инхибитори. Пиоглитазон трябва да бъде спряно при всяко влошаване на сърдечното състояние.

Проучване за изхода на сърдечно съдови усложнения при пиоглитазон е проведено при пациенти под 75 години със захарен диабет тип 2 и съществуваща преди това макроангиопатия. Към провежданата антидиабетна и сърдечно съдова терапия е добавен пиоглитазон или плацебо в продължение на до 3,5 години. Това проучване показва увеличение на съобщенията за сърдечна недостатъчност, въпреки че това не води до повишена смъртност в това проучване.

##### *Старческа възраст*

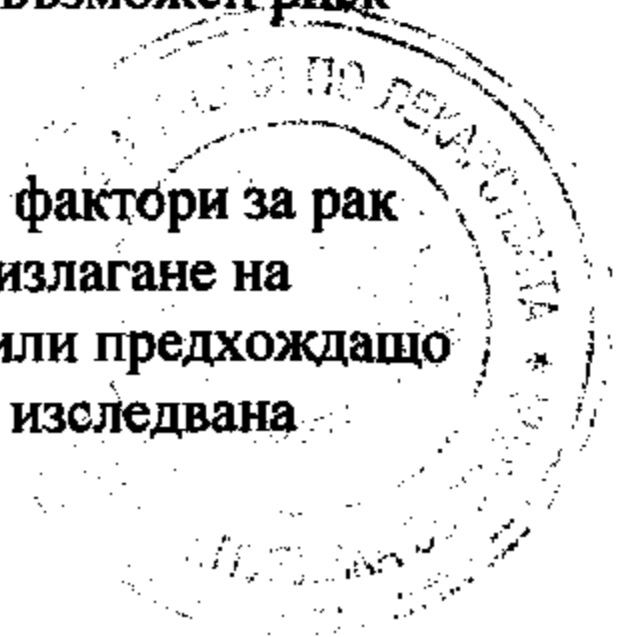
При пациенти в старческа възраст, комбинираната употреба с инсулин трябва да се обмисля с внимание поради повишен риск от сериозна сърдечна недостатъчност.

С оглед на рискове, свързани с възрастта (особено рак на пикочния мехур, фрактури и сърдечна недостатъчност), при пациенти в старческа възраст трябва внимателно да се обсъди съотношението полза-риск преди и по време на лечението.

##### *Рак на пикочния мехур*

Случаи на рак на пикочния мехур са съобщавани по-често при мета-анализ от контролирани клинични изпитвания с пиоглитазон (19 случая от 12 506 пациенти, 0,15%) в сравнение с контролните групи (7 случая от 10 212 пациенти, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). След изключване на пациенти, при които експозицията на изпитваното лекарство при поставяне на диагнозата рак на пикочния мехур е била по-малко от една година, е имало 7 случая (0,06%) на пиоглитазон и 2 случая (0,02%) в контролните групи. Наличните епидемиологични данни предполагат също леко повишен риск от рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон, особено при пациенти, лекувани с най-голяма продължителност и с най-високите кумулативни дози. Не може да се изключи възможен риск след краткотрайно лечение.

Преди започване на лечение с пиоглитазон трябва да бъдат оценени рисковите фактори за рак на пикочния мехур (рисковете включват възраст, анамнеза за тютюнопушене, излагане на някои професионални или химиотерапевтични агенти, напр. циклофосфамид, или предхождащо лъчелечение в тазовата област). Всяка макрокопска хематурия трябва да бъде изследвана преди да се започне лечение с пиоглитазон.



Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат незабавно към своя лекар, ако по време на лечението се появят макроскопска хематурия или други симптоми като дизурия, или чести позиви за уриниране.

#### *Проследяване на чернодробната функция*

По време на пост-маркетинговия период са докладвани редки случаи на хепатоцелуларна дисфункция (вж. точка 4.8). Ето защо, се препоръчва пациентите лекувани с пиоглитазон да подлежат на периодичен контрол на чернодробните ензими. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени преди началото на лечението с пиоглитазон при всички пациенти. Лечението с пиоглитазон не трябва да бъде започвано при пациенти с повишени изходни нива на чернодробните ензими ( $ALT > 2,5$  пъти спрямо границите на нормата) или в случай на каквито и да е данни за чернодробно заболяване.

След започване на лечението с пиоглитазон, се препоръчва периодично проследяване на чернодробните ензими въз основа на клиничната преценка. В случай на повишаване нивата на ALT до 3 пъти над горната граница на нормата по време на лечението с пиоглитазон, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат преценени отново възможно най-бързо. Ако нивата на ALT останат  $> 3$  пъти над горната граница на нормата, лечението трябва да бъде преустановено. Ако някой от пациентите развие симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, които може да включват необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия и/или тъмна урина, чернодробните ензими трябва да бъдат проверени. Решението за продължаване на лечението на пациента с пиоглитазон трябва да бъде взето въз основа на клиничното състояние, до получаване на резултатите от лабораторните изследвания. При появата на жълтеница, лечението с този лекарствен продукт трябва да бъде преустановено.

#### *Повишаване на теглото*

По време на клиничните проучвания с пиоглитазон са получени данни за свързано с дозата повишаване на теглото, което може да се дължи на натрупване на мазнини, а при някои случаи да се съчетае със задържане на течности. При някои случаи увеличението на теглото може да бъде симптом на сърдечна недостатъчност, поради което е необходим строг контрол на телесното тегло. Спазването на диета е част от лечението при пациентите с диабет. Те трябва да бъдат съветвани да спазват стриктно диетата, включваща контрол на калориите.

#### *Хематология*

По време на лечението с пиоглитазон е наблюдавано слабо понижение на средния хемоглобин (4% относителна редукция) и хематокрита (4,1% относителна редукция), в съответствие с хемодилуцията. Подобни промени са наблюдавани и при пациентите лекувани с метформин (хемоглобин 3-4% и хематокрит 3,6-4,1% относителна редукция) и в по-малка степен със сулфанилурейно производно и инсулин (хемоглобин 1-2% и хематокрит 1-3,2% относителна редукция) по време на сравнителните контролирани проучвания с пиоглитазон.

#### *Хипогликемия*

Като следствие от увеличената чувствителност към инсулин, пациенти които приемат пиоглитазон в двойна или тройна перорална терапия със сулфанилурейно производно, или двойна комбинация с инсулин са изложени на риск от развитие на доза-зависима хипогликемия и може да е необходимо да се намали дозата на сулфанилурейното производно или инсулина.

#### *Нарушения на очите*

Съобщения от постмаркетинговия период за новопоявил се или влошен диабетен макуларен едем с намалена зрителна острота, са съобщени за тиазолидиндионите, включително пиоглитазон. Много от тези пациенти са съобщили за съпровождащ периферен едем. Не е ясно дали има директна връзка между пиоглитазон и макуларен едем, но предписващите трябва да

бъдат бдителни за възможна поява на макуларен едем, в случай, че пациентът съобщи за нарушения в зрителната острота; трябва да се предприеме съответна консултация с офталмолог.

#### *Други*

Била е наблюдавана увеличена честота на фрактури на костите при жени при обобщен анализ на нежелани реакции като фрактури на костите от рандомизирани, контролирани, двойно-слепи клинични изпитвания при повече от 8 100 лекувани с пиоглитазон и 7 400 лекувани пациенти със сравнителен продукт в продължение на до 3,5 години.

Фрактури са наблюдавани при 2,6% от жените, приемащи пиоглитазон, спрямо 1,7% от жените, лекувани със сравнителен продукт. Не е наблюдавано увеличаване на честотата на фрактурите при лекуваните с пиоглитазон мъже (1,3%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,5%).

Изчислената честота на фрактури е 1,9 фрактури на 100 пациент-години при жените, лекувани с пиоглитазон, и 1,1 фрактури на 100 пациент-години при жените, лекувани със сравнителен продукт. Следователно, установеният при този набор данни за пиоглитазон увеличен риск от фрактури, при жените е 0,8 фрактури на 100 пациент-години употреба.

При 3,5 -годишно проучване на кардиоваскуларния риск (PROactive), 44/870 (5,1%; 1,0 фрактури на 100 пациент-години) от лекуваните с пиоглитазон пациентки претърпяват фрактури спрямо 23/905 (2,5%; 0,5 фрактури на 100 пациент-години) от пациентките, лекувани със сравнителен продукт. При лекуваните с пиоглитазон мъже (1,7%) не се наблюдава увеличение на честотата на фрактури спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (2,1%).

Някои епидемиологични проучвания показват еднакво повишен риск от фрактури както при мъже, така и при жени.

Рискът от фрактури трябва да се има предвид при продължително лечение на пациенти, лекувани с пиоглитазон.

В резултат на повишаване действието на инсулина, лечението с пиоглитазон при пациенти с поликистоза на яйчниците може да доведе до възобновяване на овулацията. При тези пациенти е налице риск от забременяване. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от забременяване и в случай, че пациентката желае да забременее или настъпи бременност, то лечението трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.6).

Пиоглитазон трябва да се използва предпазливо при едновременно приложение на цитохром P450 2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин). Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи. Трябва да се има пред вид адаптиране на дозата на пиоглитазон в рамките на препоръчаната дозировка или да се обсъдят промени в лечението на диабета (вж. точка 4.5).

Таблетките Лиспещип съдържат лактоза монохидрат и не трябва да се прилагат при пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучванията върху взаимодействията, показват, че пиоглитазон няма значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Едновременният прием на пиоглитазон със сулфанилурейно производно не повлиява фармакокинетиката на сулфанилурейното производно. Проучванията при хора не предполагат индукция върху основните индуциращи цитохром P450, изоензими 1A, 2C8/9 и 3A4. *In vitro* проучванията не показват инхибиране на нито един от подтиповете на цитохром

P450. Взаимодействия с активни вещества, метаболизиращи от тези ензими, като например контрацептиви, циклоспорин, блокери на калциевите канали и HMGCoA редуктазни инхибитори, не се очакват.

Съобщено е, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) е довело до 3-кратно повишаване на площта под кривата (AUC) на пиоглитазон. Тъй като има потенциална възможност за увеличаване на нежеланите реакции, свързани с дозата, може да е необходимо намаление на дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с гемфиброзил. Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи (вж. точка 4.4). Съобщено е, че едновременното приложение на пиоглитазон с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) е довело до намаляване на площта под кривата (AUC) на пиоглитазон с 54%. Може да е необходимо да се повиши дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с рифампицин. Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Няма достатъчно данни за определяне на безопасността на пиоглитазон по време на бременност при човека. При проучвания при животни е наблюдавано ограничаване развитието на плода при приложение на пиоглитазон. Това може да се дължи на действието на пиоглитазон за намаляване на хиперинсулинемията при майката и повишаване на инсулиновата резистентност възникваща по време на бременността, като по този начин се намалява наличието на метаболитни субстрати за развитието на плода. Значението на този механизъм при хората не е ясна и пиоглитазон не трябва да се прилага по време на бременност.

##### *Кърмене*

Пиоглитазон преминава в кърмата при кърмещи плъхове. Не е известно, дали пиоглитазон се отделя в човешката кърма. Ето защо, пиоглитазон не трябва да се прилага при кърмещи жени.

##### *Фертилитет*

При изпитвания върху животни не е установено влияние върху копулацията, забременяването и индекса на фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Лиспещип не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това пациентите, при които се проявяват зрителни нарушения, трябва да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

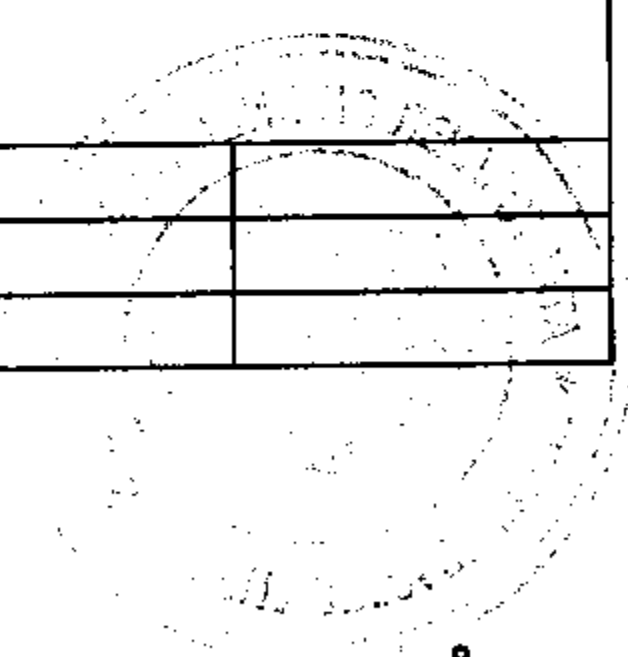
#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции наблюдавани по-често ( $\geq 0,5\%$ ) спрямо плацебо и не представляващи отделни случаи при пациентите приемащи пиоглитазон по време на двойно-слепи проучвания са представени по-долу, според най-ниското ниво на системно-органични класове MedDRA и тяхната абсолютна честота. Честотата е определена по следния начин: много често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечесто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всеки системно органичен клас нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната честота, последвана от низходящ ред на тяхната сериозност.

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции на пиоглитазон в зависимост от терапевтичния режим				
	Монотерапия	Комбинирана терапия			
		с метформин	със сулфонилурейно производно	с метформин и сулфонилурейно производно	с инсулин
<b>Инфекции и инфестации</b>					
инфекция на горните дихателни пътища	чести	чести	чести	чести	чести
бронхит					чести
синусит	нечести	нечести	нечести	нечести	нечести
<b>Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>					
рак на пикочния мехур	нечести	нечести	нечести	нечести	нечести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>					
анемия		чести			
<b>Нарушения на имунната система</b>					
Свръхчувствителност и алергични реакции <sup>1</sup>	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>					
хипогликемия			нечести	много чести	чести
повишение на апетита			нечести		
<b>Нарушения на нервната система</b>					
хипостезия	чести	чести	чести	чести	чести
главоболие		чести	нечести		
замайване			чести		
безсъние	нечести	нечести	нечести	нечести	нечести
<b>Нарушения на очите</b>					
зрителни нарушения <sup>2</sup>	чести	чести	нечести		
макуларен едем <sup>3</sup>	с	с	с	с	с

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции на пiogлитазон в зависимост от терапевтичния режим				
	Монотерапия	Комбинирана терапия			
		с метформин	със сулфонилурейно производно	с метформин и сулфонилурейно производно	с инсулин
	неизвестна честота	неизвестна честота	неизвестна честота	неизвестна честота	неизвестна честота
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>					
вертиго			нечести		
<b>Сърдечни нарушения</b>					
сърдечна недостатъчност <sup>4</sup>					чести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>					
диспнея					чести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>					
флатуленция		нечести	чести		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>					
изпотяване			нечести		
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>					
фрактури на костите <sup>5</sup>	чести	чести	чести	чести	чести
артралгия		чести		чести	чести
болки в гърба					чести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>					
хематурия	чести				
глюкозурия			нечести		
протеинурия			нечести		





Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции на пиоглитазон в зависимост от терапевтичния режим				
	Монотерапия	Комбинирана терапия			
		с метформин	със сулфонилурейно производно	с метформин и сулфонилурейно производно	с инсулин
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					
еректилна дисфункция		чести			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
оток					много чести
умора			нечести		
Изследвания					
повишено теглото <sup>6</sup>	чести	чести	чести	чести	чести
повишена креатин фосфокиназа в кръвта				чести	
повишена лактат дехидрогеназа			нечести		
повишена аланин аминотрансфераза <sup>7</sup>	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

<sup>1</sup>Има постмаркетингови съобщения за реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с пиоглитазон. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и уртикария

<sup>2</sup>Зрителни нарушения са съобщавани главно в началото на лечението и са свързани с промените в кръвната глюкоза поради временната промяна в тургура и рефракционния индекс на лещата, наблюдавани и при другите хипогликемични средства.

<sup>3</sup>Оток е съобщаван при 6–9% от пациентите лекувани с пиоглитазон над една година по време на контролирани клинични проучвания. Честотата на отока при сравнителните групи (сулфонилурейно производно, метформин) е била 2–5%. Съобщенията за оток като цяло са били леки до умерени и обикновено не са налагали прекратяване на лечението.

<sup>4</sup>По време на контролирани клинични проучвания, честотата на съобщенията за сърдечна недостатъчност при лечението с пиоглитазон е била същата както тази при плацебо, метформин и сулфонилурейната групи на лечение, но се увеличава, когато се прилага комбинирано лечение с инсулин. В проучване за изход на усложнения при пациенти с предшестваща макроангиопатия, честотата на тежката сърдечна недостатъчност е 1,6% по-висока при пиоглитазон, отколкото при плацебо, когато се добавя към лечение, в което е включен инсулин. Въпреки това в това проучване не се наблюдава повишена смъртност. В това проучване при пациенти, които получават пиоглитазон и инсулин, е наблюдаван по-голям процент пациенти със сърдечна недостатъчност при пациентите на възраст >65 години, в сравнение с тези под 65 години (9,7% спрямо 4,0%). При пациенти на инсулин без пиоглитазон честотата на сърдечна

недостатъчност е 8,2% при тези >65 години, в сравнение с 4,0% при пациентите на възраст под 65 години. При пускането на пазара на пиоглитазон, рядко са докладвани случаи на сърдечна недостатъчност, но е по-често, когато се прилага в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност.

<sup>5</sup> Извършен е обобщен анализ на нежелани реакции като фрактури на костите от рандомизирани, контролирани, двойно-слепи клинични изпитвания при повече от 8 100 пациенти от лекуваните с пиоглитазон групи и 7 400 пациенти от лекуваните със сравнителен продукт групи, с продължителност на лечението до 3,5 години. Увеличена честота на фрактури се наблюдава при приемащите пиоглитазон жени (2,6%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,7%). Не е наблюдавано увеличаване на честотата на фрактурите при лекуваните с пиоглитазон мъже (1,3%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,5%).

При 3,5-годишното проучване (PROactive), 44/870 (5,1%) от лекуваните с пиоглитазон пациентки претърпяват фрактури, спрямо 23/905 (2,5%) от пациентките, лекувани със сравнителен продукт. При лекуваните с пиоглитазон мъже (1,7%) не се наблюдава увеличение на честотата на фрактури спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (2,1%).

<sup>6</sup> По време на контролираните проучвания с активен сравнителен продукт средното повишаване на теглото при пиоглитазон, прилаган като монотерапия е било 2–3 kg за една година. Това е подобно на резултатите наблюдавани при сулфанилурейната група, използвана като активна група за сравнение. В проучванията с комбинирано лечение, пиоглитазон, добавен към метформин води до средно повишаване на теглото с 1,5 kg за една година, а при добавянето му към сулфанилурейно производно – с 2,8 kg. В сравнителните групи добавянето на сулфанилурейно производно към метформин води до средно повишаване на теглото с 1,3 kg, а добавянето на метформин към сулфанилурейно производно – до средно понижаване на теглото с 1,0 kg.

<sup>7</sup> В клиничните проучвания с пиоглитазон, честотата на повишаване на ALT над три пъти спрямо горната граница на нормата е била еквивалентна на тази при групата на плацебо, но по-малка от тази, наблюдавана при групите за сравнение с метформин и сулфанилурейно производно. Средните нива на чернодробните ензими са намалели при лечението с пиоглитазон. По време на постмаркетинговия период са съобщени редки случаи на повишение на чернодробните ензими и хепатоцелуларна дисфункция. Въпреки че в много редки случаи се съобщава за фатален изход, причинно-следствена връзка не е установена.

#### **Съобщаване нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

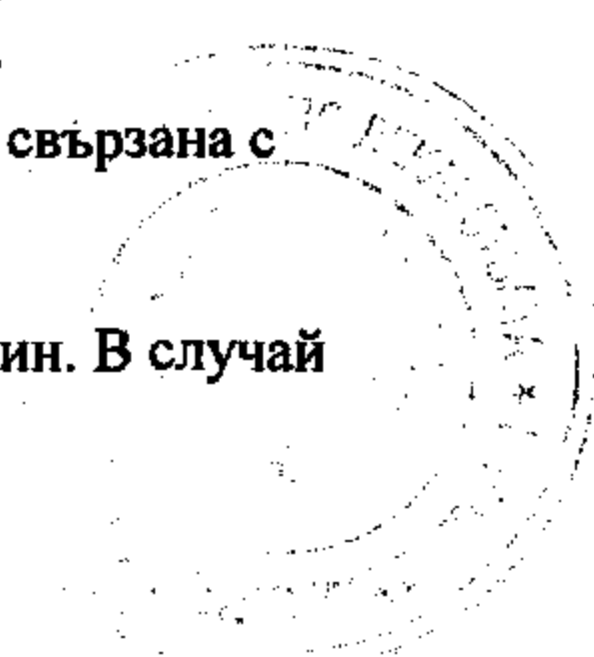
Тел.: +359 28903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

При клинични проучвания пациенти са приемали пиоглитазон в дози по-високи от максималната препоръчана доза от 45 mg дневно. Максималната съобщена доза от 120 mg/дневно за четири дни, последвана от 180 mg/дневно за седем дни не е била свързана с каквито и да е било симптоми.

Хипогликемия може да възникне при комбинирането със сулфанилурейя или инсулин. В случай на предозиране трябва да се вземат симптоматични и общи поддържащи мерки.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства, лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини; тиазолидини; АТС код: A10BG03.

Ефектите на пиоглитазон вероятно са свързани с понижаване на инсулиновата резистентност. Пиоглитазон проявява своето действие чрез активиране на специфични нуклеарни рецептори (пероксизом пролифератор активиран рецептор гама), което води до повишаване на инсулиновата чувствителност на черния дроб, мастните и клетките на скелетната мускулатура при животни. Лечението с пиоглитазон води до понижаване на образуването на глюкоза в черния дроб и повишаване на периферното усвояване на глюкозата в случай на инсулинова резистентност.

Подобрен е гликемичният контрол при пациенти със захарен диабет тип 2, както на гладно, така и след нахранване. Подобряването на гликемичния контрол е свързано с намаляване на плазмените концентрации на инсулина както на гладно, така и след нахранване. Клинично проучване с пиоглитазон спрямо гликлазид като монотерапия е удължено до 2 години с цел оценка на времето до появата на неуспех от лечението (определен като появата на  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  след първите шест месеца лечение). Анализът на Kaplan-Meier показва по-кратък период до появата на неуспех от лечението при пациентите лекувани с гликлазид, в сравнение с тези на пиоглитазон. На втората година, гликемичният контрол (определен като  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) е потвърден при 69% от пациентите лекувани с пиоглитазон, в сравнение с 50% от пациентите на гликлазид. При двугодишно проучване на комбинирано лечение сравняващо пиоглитазон с гликлазид, когато се добавят към метформин, гликемичният контрол измерен като средна промяна спрямо изходните стойности на  $HbA_{1c}$  е бил подобен при двете групи на лечение след една година. Степента на влошаване на  $HbA_{1c}$  през втората година е била по-малка при групата на пиоглитазон в сравнение с гликлазид.

В плацебо контролирано проучване, пациенти с неадекватен контрол на гликемията, въпреки тримесечен период на оптимизиране на инсулин, са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо за 12 месеца. При пациентите, получаващи пиоглитазон, се наблюдава средно намаление на  $HbA_{1c}$  с 0,45% при сравнение с тези продължаващи лечението само с инсулин и с намаление на дозата на инсулина в групата лекувана с пиоглитазон.

НОМА анализът показва, че пиоглитазон подобрява функцията на бета клетките, както и повишаване на инсулиновата чувствителност. Двегодишни клинични проучвания показват поддържане на този ефект.

По време на едногодишни клинични проучвания, пиоглитазон трайно показва статистическо значимо намаляване на съотношението албумин/креатинин спрямо изходните стойности.

Ефектът на пиоглитазон (монотерапия с 45 mg vs. плацебо) е проучен в малко 18-седмично проучване при пациенти със захарен диабет тип 2. Лечението с пиоглитазон е било свързано със значително повишаване на теглото. Висцералната мастна тъкан е значително намалена, обаче е наблюдавано повишаване на екстра-абдоминалната мастна тъкан. Подобни промени в разпределението на мазнините в организма при пиоглитазон са били придружени с подобрение на инсулиновата чувствителност. При повечето клинични проучвания, е наблюдавано понижаване на общите триглицериди в плазмата и свободните мастни киселини, и повишени нива на HDL-холестерола, в сравнение с плацебо, с малко, но клинично незначително повишаване нивата на LDL-холестерола.

В клинични проучвания с продължителност до две години, пиоглитазон намалява общите плазмени триглицериди и свободни мастни киселини и повишава нивата на HDL холестерола, в сравнение с плацебо, метформин или гликлазид. Пиоглитазон не води до статистически значимо повишение на нивата на LDL холестерола в сравнение с плацебо, докато редукция е

наблюдавана при метформин и гликлазид. По време на 20-седмично проучване, наред с понижаване на триглицеридите на гладно, пиоглитазон понижава пост-прандиалната хипертриглицеридемия чрез ефект както върху абсорбцията, така и върху синтеза на триглицеридите в черния дроб. Тези ефекти са били независими от ефектите на пиоглитазон върху гликемията и са били статистически значимо различни спрямо глибенкламид.

В ПРОактив – проучване за сърдечно-съдовия изход, 5 238 пациенти със захарен диабет тип 2 и предшестващо сериозно заболяване на големите съдове са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо в допълнение към съществуваща антидиабетна и сърдечносъдова терапия за период до 3,5 години. Популацията на проучването е на средна възраст 62 години; средната продължителност на диабета е 9,5 години. Около 1/3 от пациентите са получавали инсулин в комбинация с метформин и/или сулфанилурейно производно. За да бъдат включени, пациентите трябва да са претърпели едно от следните: инфаркт на миокарда, инсулт, перкутанна сърдечна интервенция или байпас на коронарна артерия, остър коронарен синдром, коронарна болест или обструктивно заболяване на периферна артерия. Почти половината от проучваната популация са получили инфаркт на миокарда и приблизително 20% са претърпели инсулт. Почти половината от проучваната популация са имали поне два критерия за включване от сърдечносъдова анамнеза. Почти всички лица (95%) са получавали сърдечно-съдови лекарствени продукти (бета блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин II, блокери на калциевите канали, нитрати, диуретици, аспирин, статини, фибрати).

Въпреки че проучването не успява по отношение на първичната крайна точка, която е съчетание от смъртност поради всякакви причини, нефатален инфаркт на миокарда, инсулт, остър коронарен синдром, голяма ампутация на крака, коронарна реваascularизация и реваascularизация на крака, резултатите показват, че няма дългосрочни сърдечносъдови проблеми, свързани с употребата на пиоглитазон. В същото време обаче случаите на оток, повишаване на теглото и сърдечна недостатъчност са се увеличили. Не се наблюдава увеличаване на смъртността от сърдечна недостатъчност.

#### *Педиатрична популация*

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтен лекарствен продукт, съдържащ пиоглитазон във всички подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

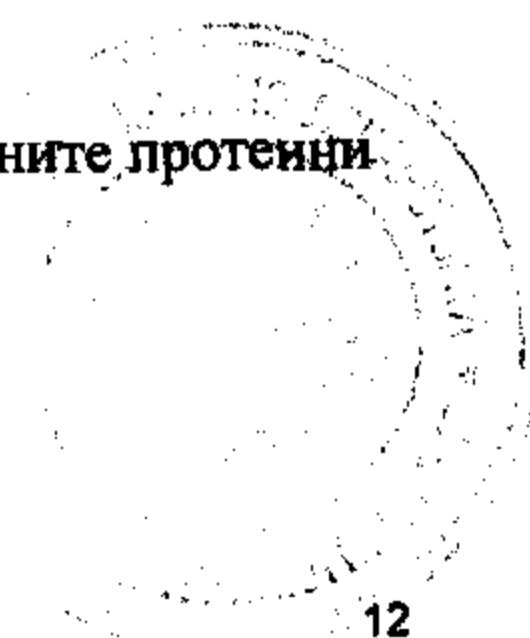
### *Абсорбция*

След перорално приложение, пиоглитазон се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации на непроменения пиоглитазон се постигат обикновено 2 часа след приложението. Пропорционално повишение на плазмената концентрация се наблюдава при дози от 2 до 60 mg. Равновесно състояние се постига след 4-7 дни приложение. Многократното приложение не води до кумулиране на веществото или метаболитите. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност е над 80%.

### *Разпределение*

Установеният обем на разпределение при хората е 0,25 l/kg.

Пиоглитазон и всички активни метаболити се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%).



### *Биотрансформация*

Пиоглитазон се подлага на значителен метаболизъм в черния дроб чрез хидроксилиране на алифатните метиленови групи. Той се извършва предимно чрез цитохром P450 2C8 въпреки, че е възможно други изоформи да участват в по-малка степен. Три от шестте установени метаболита са активни (M-II, M-III и M-IV). Имайки предвид активността, концентрациите и свързването с протеините, пиоглитазон и метаболитът M-III допринасят в еднаква степен за ефикасността. На тази основа, приносът на M-IV по отношение на ефикасността е около три пъти по-голям от този на пиоглитазон, докато относителната ефикасност на M-II е минимална.

*In vitro* проучванията не показват, че пиоглитазон инхибира някой от подтиповете на цитохром P450. Не е наблюдавана индукция на основните индуцируеми P450 изоензими 1A, 2C8/9 и 3A4 при хората.

Проучвания върху взаимодействията показват, че пиоглитазон няма значителен ефект, както върху фармакокинетиката, така и върху фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Има съобщения, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) или с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) съответно повишава или понижава плазмената концентрация на пиоглитазон (вж. точка 4.5).

### *Елиминиране*

След перорално приложение на радиоактивно белязан пиоглитазон при хора, основно количество от белязания възстановен продукт се открива в изпражненията (55%) и по-малко количество в урината (45%). При животни, само малко количество от непроменен пиоглитазон може да бъде открито или в урината или изпражненията. Средният плазмен елиминационен полуживот на непроменения пиоглитазон при човек е 5 до 6 часа, а на неговите общи активни метаболити 16 до 23 часа.

### *Пациенти в старческа възраст*

Фармакокинетични показатели в състояние на равновесие са подобни при пациентите на и над 65 годишна възраст и тези на по-младите индивиди.

### *Пациенти с бъбречно увреждане*

При пациентите с бъбречно увреждане, плазмените концентрации на пиоглитазон и неговите метаболити са по-ниски в сравнение с тези, наблюдавани при индивиди с нормална бъбречна функция, но пероралният клирънс на основното вещество е подобен. По този начин, концентрацията на свободния (несвързан) пиоглитазон е непроменена.

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Общата плазмена концентрация на пиоглитазон е непроменена, но с повишен обем на разпределение. Поради това, вътрешният клирънс е намален, придружен от по-голяма фракция на несвързан пиоглитазон.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При токсикологични проучвания, явни повишения на плазменния обем с хемодилуция, анемия и обратима ексцентрична хипертрофия на сърцето са постоянни при многократно приложение при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Освен това, са наблюдавани и повишено мастно натрупване и инфилтрация. Тези промени са наблюдавани при животински видове с плазмени концентрации  $\leq 4$  пъти спрямо тези при клинично приложение. Забавен растеж на плода е установен по време на проучвания с пиоглитазон при животни. Това може да се дължи на действието на пиоглитазон за намаляване на хиперинсулинемията при майката и повишаване

на инсулиновата резистентност възникваща по време на бременността, като по този начин се намалява наличието на метаболитни субстрати за растежа на плода.

При достатъчно добре подбран набор от *in vivo* и *in vitro* проучвания върху генотоксичността, пиоглитазон не е показал генотоксичен потенциал. Повишена честота на хиперплазия (мъжки и женски пол) и тумори (мъжки пол) на епитела на пикочния мехур е наблюдавана при плъхове, на които е прилаган пиоглитазон до 2 години.

Образуването и наличието на камъни в пикочната система с последващо възпаление и хиперплазия се считат за механична основа на наблюдавания туморогенен отговор при плъхове от мъжки пол. 24-месечно проучване на механизма върху плъхове от мъжки пол показва, че прилагането на пиоглитазон води до повишена честота на хиперпластични промени в пикочния мехур. Подкиселяване чрез храната значително намалява честотата, но не отменя появата на тумори. Наличието на микрокристали усилва хиперпластичния отговор, но не се счита като основна причина за хиперпластични промени. Значимостта за човека на туморогенните находки, установени при мъжки плъхове, не може да бъде изключена.

Не е установен туморогенен отговор при мишки при двата пола. Хиперплазия на пикочния мехур не е наблюдавана при кучета и маймуни, лекувани с пиоглитазон до 12 месеца.

При животински модели на фамилна аденоматозна полипоза (FAP), лечението с два други тиазолидиндиони, повишава разпространението на тумора в дебелото черво. Значението на тази находка не е известно.

Оценка на риска за околната среда (ERA): не се очаква въздействие върху околната среда при клинична употреба на пиоглитазон.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Кармелоза калций  
Хидроксипропилцелулоза  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

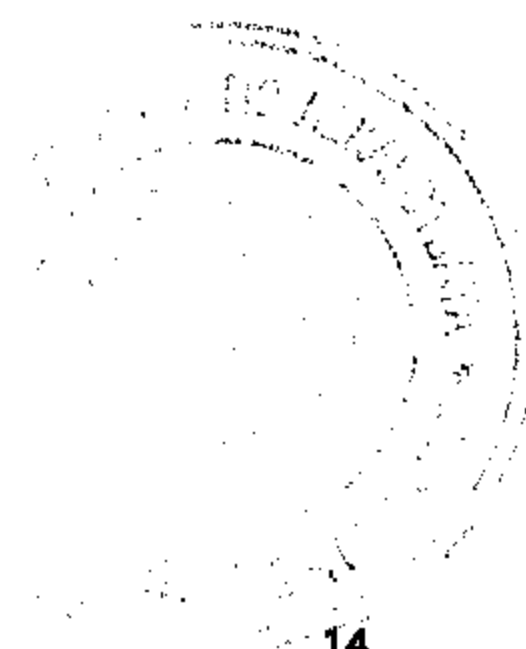
### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Алуминий/алуминиеви блистери, опаковки от 14, 28, 30, 50, 56, 90 и 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alvogen IPCo S.à.r.l.  
5, Rue Heienhaff  
L-1736, Senningerberg  
Люксембург

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

№ II – 15997

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 06.12.2011  
Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

