

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пизона Комби 15 mg/850 mg филмирани таблетки

Pizona Combi 15 mg/850 mg film-coated tablets

|                                                |                     |
|------------------------------------------------|---------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |                     |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                     |
| Към Рег. №                                     | 20180050            |
| Разрешение №                                   |                     |
| ВГ/МА/МР -                                     | 68086 / 111-03-2025 |
| Особени №                                      |                     |

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 15 mg пиоглитазон (pioglitazone) (като хидрохлорид) и 850 mg метформинов (metformin) хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с релефен надпис '15/850' от едната страна и гладки от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Пизона Комби е показан като втора линия на лечение при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2, особено при лица с наднормено тегло, при които не може да се постигне достатъчен гликемичен контрол въпреки прилагането на максималната толерирана доза перорален метформин като монотерапия.

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 HbA<sub>1c</sub>). 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

*Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Препоръчваната доза Пизона Комби е 30 mg дневно пиоглитазон с 1700 mg дневно метформин хидрохлорид (тази доза се постига, като се приема по една таблетка Пизона Комби 15 mg/850 mg, два пъти дневно).

Титриране на дозата на пиоглитазон (прибавен към оптималната доза метформин) трябва да се обмисли преди пациентът да премине на Пизона Комби.

Директно преминаване от метформин монотерапия към Пизона Комби може да се обмисли, ако е клинично уместно.

#### Специални популации



### **Старческа възраст**

Тъй като метформин се екскретира през бъбреците, а при пациентите в старческа възраст съществува тенденция към намалена бъбречна функция, редовно трябва да се проследява бъбречната функция при лицата в старческа възраст, приемащи Пизона Комби (вж. точки 4.3 и 4.4).

Лекарите трябва да започнат терапията 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**

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това – поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с GFR < 60 ml/min.

Ако не е достъпна дозова форма на Пизона Комби с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

| GFR ml/min | Метформин                                                                                                                      | Пиоглитазон                                                  |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 60-89      | Максималната дневна доза е 3000 mg<br>Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция. | Няма корекция на дозата<br>Максималната дневна доза е 45 mg. |
| 45-59      | Максималната дневна доза е 2000 mg<br>Началната доза е най-много половината от максималната доза.                              |                                                              |
| 30-44      | Максималната дневна доза е 1000 mg.<br>Началната доза е най-много половината от максималната доза.                             |                                                              |
| < 30       | Метформин е противопоказан                                                                                                     |                                                              |

### **Чернодробно увреждане**

Пизона Комби не трябва да се употребява при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

### **Педиатрична популация**

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

### **Начин на приложение**

Таблетките трябва да се поглъщат с чаша вода. Приемането на Пизона Комби по време на или непосредствено след хранене, може да намали гастро-интестиналните симптоми, свързани с метформин.

### **4.3. Противопоказания**

Пизона Комби е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните



- вещества, изброени в точка 6.1;
- Сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (NYHA степен I до IV);
  - Наличен рак на пикочния мехур или анамнеза за рак на пикочния мехур;
  - Неизследвана макроскопска хематурия;
  - Остри и хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, например сърдечна или респираторна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок;
  - Чернодробно увреждане;
  - Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
  - Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза);
  - Диабетна прекома;
  - Тежка бъбречна недостатъчност ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ );
  - Остри състояния, които биха могли да променят бъбречната функция, като:
    - дехидратация;
    - тежка инфекция;
    - шок.
  - Вътресъдово приложение на йодсъдържащи контрастни вещества (вж. точка 4.4);
  - Кърмене (вж. точка 4.6).

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

Няма клиничен опит с пиоглитазон в тройна комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти.

##### Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

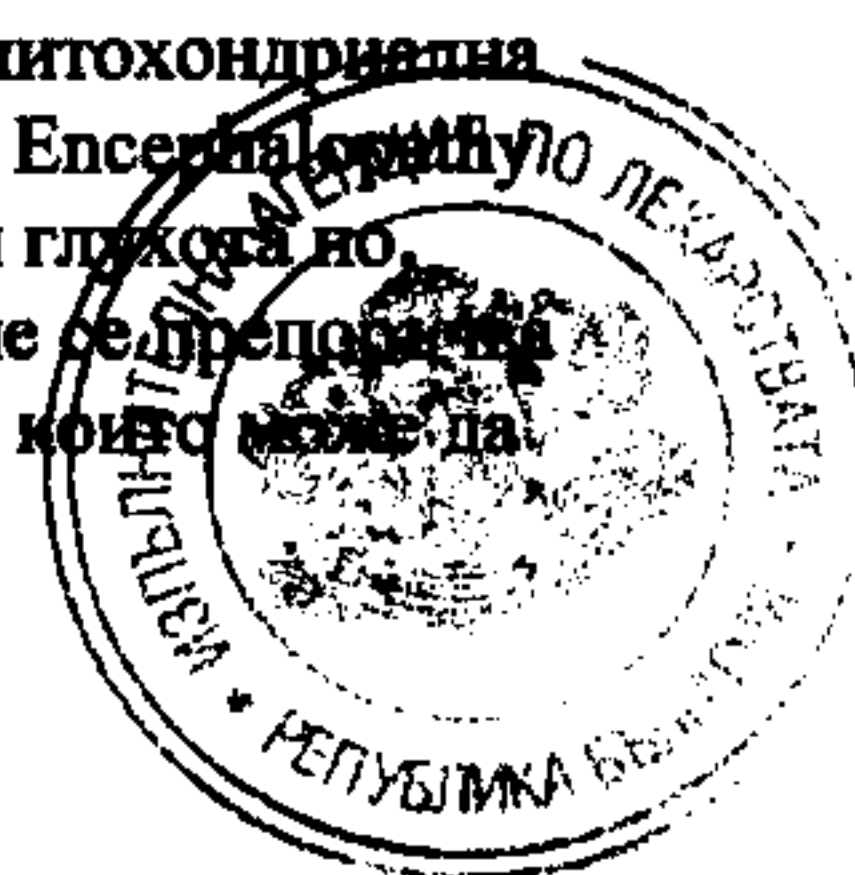
В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приемът на Пизона Комби и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС), трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерна употреба на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на Пизона Комби и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно pH ( $< 7,35$ ), повишени нива на плазмения лактат ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

##### Пациенти с установени или подозирани митохондриални заболявания

При пациенти с установени митохондриални заболявания, като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултподобни епизоди (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) и наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), метформин не се препоръчва поради риска от обостряне на лактатна ацидоза и неврологични усложнения, които може да доведат до влошаване на заболяването.



В случай на признаци и симптоми, показателни за MELAS синдром или MIDD, след приема на метформин, лечението с метформин трябва да се спре веднага и да се направи бърза диагностична оценка.

#### **Бъбречна функция**

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това, вж. точка 4.2. Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/min и трябва да бъде временно спрял при състояния, променящи бъбречната функция ( вж. точка 4.3).

При пациенти в старческа възраст бъбречната функция често е намалена и асимптомна. Специално повишено внимание трябва да се отделя в случаите, когато бъбречната функция може да се наруши, като например при започване на антихипертензивна терапия или лечение с диуретици, и когато се започва лечение с НСПВС.

#### **Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност**

Пиоглитазон може да причини задръжка на течности, което може да обостри или да ускори развитието на сърдечна недостатъчност. При лечение на пациенти, които имат най-малко един рисков фактор за развитие на застойна сърдечна недостатъчност (напр. прекаран миокарден инфаркт или симптоматично заболяване на коронарните артерии, или старческа възраст), лекарите трябва да започнат с най-ниската съществуваща доза на пиоглитазон и да я увеличават постепенно. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, увеличено тегло или едем; особено лицата с намален сърдечен резерв.

Има съобщени случаи на сърдечна недостатъчност при постмаркетинговата употреба, когато пиоглитазон е прилаган в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Тъй като и инсулинът, и пиоглитазонът са свързани със задръжка на течности, едновременното приложение на инсулин и Пизона Комби може да увеличи риска от едем. 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. Пизона Комби трябва да се спре, ако настъпи влошаване на сърдечния статус.

Проучване на крайния сърдечно-съдов резултат с пиоглитазон е проведено при пациенти под 75 години със захарен диабет тип 2 и предхождащо значимо макроваскуларно заболяване. Пиоглитазон или плацебо са добавени към съществуващата антидиабетна и сърдечно-съдова терапия за период до 3,5 години. Проучването показва увеличаване на съобщенията за сърдечна недостатъчност, но това не е довело до повишаване на смъртността в това изследване.

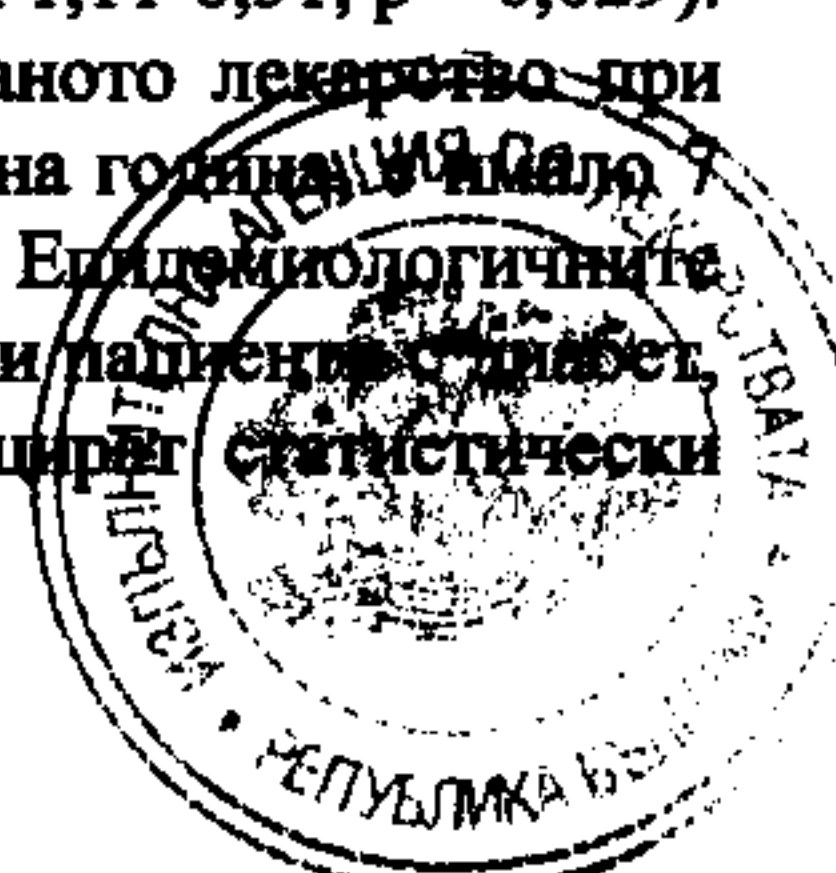
#### **Старческа възраст**

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 метаанализ 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 изключването на пациентите, при които експозицията на изпитваното лекарство при поставянето на диагнозата рак на пикочния мехур е била по-малко от една година, имало 7 случая (0,06%) на пиоглитазон и 2 случая (0,02%) в контролните групи. Епидемиологичните данни предполагат също леко повишен риск от рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон, въпреки че не всички изследвания идентифицират статистически значимо повишаване на риска.



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

Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да се обърнат 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

Има редки съобщения за повишени чернодробни ензими и хепатоцелуларна дисфункция по време на постмаркетинговия опит с пиоглитазон (вж. точка 4.8). Въпреки че в много редки случаи е съобщаван фатален изход, причинно-следствена връзка не е била установена. Поради това се препоръчва чернодробните ензими на пациентите, лекувани с Пизона Комби, периодично да се проследяват. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени при всички пациенти, преди да започне терапията с Пизона Комби. Лечение с Пизона Комби не трябва да се започва при пациенти с повишени изходни стойности на чернодробните ензими ( $ALT > 2,5$  пъти над горната граница на нормата) или с други данни за чернодробно заболяване.

След започване на лечението с Пизона Комби се препоръчва чернодробните ензими да бъдат периодично проследявани въз основа на клинична преценка. Ако нивата на ALT са повишени до 3 пъти над горната граница на нормата по време на лечението с Пизона Комби, стойностите на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени, колкото е възможно по-бързо. Ако нивата на ALT се задържат  $> 3$  пъти над горната граница на нормата, лечението трябва да се спре. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени, ако някой пациент развие симптоми, подсказващи чернодробна дисфункция, които могат да включват необяснимо гадене, повръщане, абдоминална болка, умора, анорексия и/или тъмна урина. Решението дали да се продължи лечението на пациента с Пизона Комби, трябва да се ръководи от клинична преценка, докато се чакат лабораторните резултати. Ако се наблюдава жълтеница, този лекарствен продукт трябва да се спре.

#### Увеличаване на теглото

При клинични проучвания с пиоглитазон има данни за свързано с дозата увеличаване на теглото, което може да се дължи на мастно натрупване, а в някои случаи е свързано със задръжка на течности. В някои случаи увеличеното тегло може да е симптом на сърдечна недостатъчност, поради което теглото трябва да се следи внимателно.

#### Хематология

По време на лечението с пиоглитазон е имало леко намаление на средния хемоглобин (4% относително намаление) и хематокрит (4,1% относително намаление), свързани с хемодилуцията. Подобни промени са наблюдавани при пациенти, лекувани с метформин (хемоглобин 3-4% и хематокрит 3,6-4,1% относително намаление) при сравнителни контролирани изпитвания с пиоглитазон.

#### Хипогликемия

При пациенти, които приемат пиоглитазон като част от двойна перорална терапия със сулфанилурейни препарати, има риск от дозозависима хипогликемия и може да е необходимо намаляване на дозата на сулфанилурейния препарат.

#### Нарушения на очите

При тиазолидиндионите, включително пиоглитазон, има постмаркетингови съобщения за



новопоявил се или влошен диабетен макулен едем с намалена зрителна острота. Много от тези пациенти са съобшили за съпровождащ периферен едем. Не е ясно дали има директна връзка между пиоглитазон и макулния едем, но предписващите трябва да внимават за възможен макулен едем, в случай че пациентът съобщи за нарушения в зрителната острота; трябва да се обмисли съответна консултация с офталмолог.

### Хирургия

Тъй като Пизона Комби съдържа метформинов хидрохлорид, трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

### Приложение на йодсъдържащи контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Пизона Комби трябва да се спре преди процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.5.

### Синдром на поликистоза на яйчниците

В резултат от засилване на действието на инсулина при лечението с пиоглитазон на пациентки със синдром на поликистоза на яйчниците може да настъпи овулация. При тези пациентки има риск от настъпване на бременност. Пациентките трябва да знаят, че има риск от настъпване на бременност и ако желаят бременност или забременеят, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.6).

### Други

При сборен анализ на нежелани реакции – костни фрактури, от рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания се наблюдава увеличена честота на костни фрактури при жени (вж. точка 4.8).

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

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 продължителна терапия на пациенти, лекувани с пиоглитазон (вж. точка 4.8).

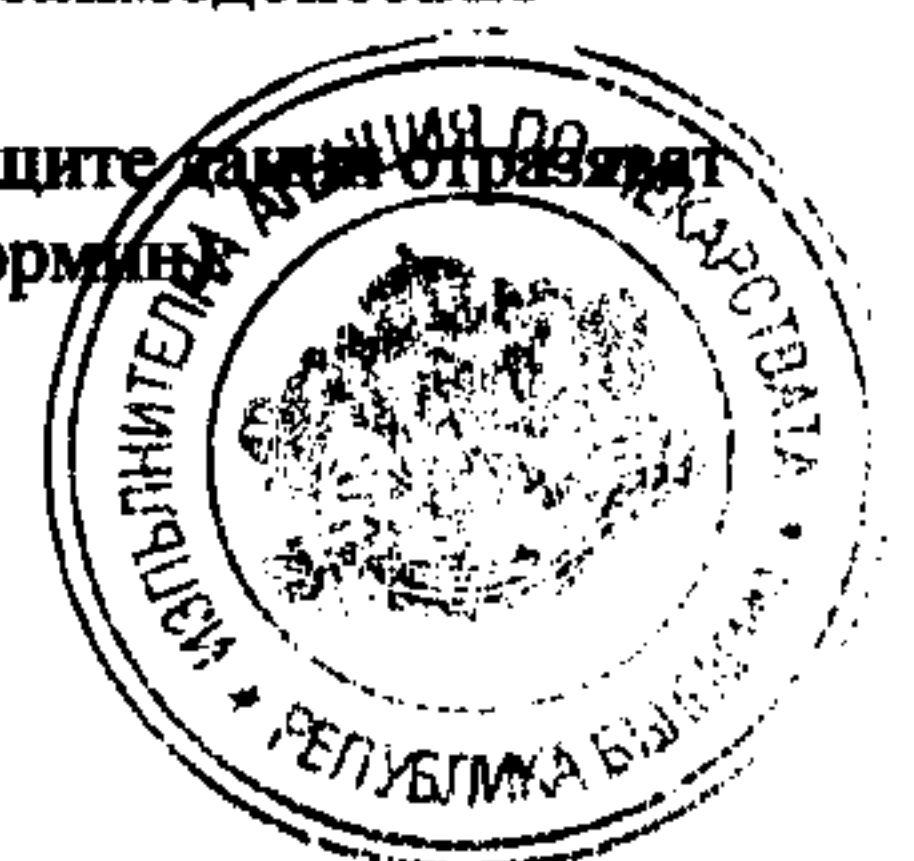
Пиоглитазон трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение на цитохром P450 2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин). Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи. Трябва да се има предвид адаптиране на дозата на пиоглитазон в рамките на препоръчаната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

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

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Пизона Комби. Следващите данни отразяват наличната информация за отделните активни вещества (пиоглитазон и метформин).

### Метформин

*Не се препоръчва съпътстваща употреба*



### **Алкохол**

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност.

### **Йодсъдържащи контрастни вещества**

Пизона Комби трябва задължително да се спре преди процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.4.

### **Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба**

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с Пизона Комби е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна ренална секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин, чрез конкуриране за обща ренална тубулна транспортна система. Проучване, проведено при седем нормални здрави доброволци показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, повишава системната експозиция на метформин (AUC) с 50% и C<sub>max</sub> с 81%. Поради това, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна ренална секреция, трябва внимателно следене на гликемичния контрол и следва да се обмислят адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промени на лечението на диабета.

### **Пиоглитазон**

Съобщено е, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) е довело до 3-кратно повишаване на 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). Едновременното приложение на пиоглитазон с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) е довело до намаляване на 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).

Глюкокортикоидите (приложени системно или локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често следене на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозировката на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се коригира по време на терапията с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

ACE инхибиторите могат да намалят нивото на кръвната захар. При необходимост дозировката на антихипергликемичните лекарствени продукти трябва да се промени по време на лечението с друг лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

Проучвания за взаимодействията показват, че пиоглитазон няма значим ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Проучвания при хора не установяват индукция на главния, подлежащ на индукция цитохром P450, 1A, 2C8/9 и 3A4. *In vitro* проучванията не показват инхибиране на никой от подвидовете на цитохром P450. Взаимодействие с веществата, метаболизирани чрез тези ензими, например орални контрацептиви, циклоспорин, блокери на калциевите канали и инхибитори на HMG-CoA редуктазата, не се очаква.

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



За Пизона Комби няма предклинични или клинични данни за експозиция по време на бременност или кърмене.

#### Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Пизона Комби не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Ако пациентката желае да забременее, лечението с Пизона Комби трябва да се преустанови.

#### Бременност

##### *Риск, свързан с пиоглитазон*

Няма достатъчно данни от употребата на пиоглитазон при бременни жени. Проучванията при животни не показват тератогенни ефекти, но показват фетотоксичност, свързана с фармакологичното действие (вж. точка 5.3).

##### *Риск, свързан с метформин*

Проучванията при животни не показват тератогенни ефекти. Малки клинични изпитвания не показват ефекти на метформин, водещи до малформации.

Пизона Комби не трябва да се използва по време на бременност. Ако настъпи бременност, лечението с Пизона Комби трябва да се преустанови.

#### Кърмене

Както пиоглитазон, така и метформин са установени в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали кърменето може да доведе до експозиция на новороденото на лекарствения продукт. Поради това Пизона Комби не трябва да се употребява от жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

#### Фертилитет

При проучвания върху животни с пиоглитазон, не е установен ефект върху популацията, забременяването и индекса на фертилитета.

Фертилитетът на мъжките или женските плъхове не е бил повлиян от метформин, приложен в дози 600 mg/kg/дневно, което е приблизително три пъти максималната препоръчвана дневна доза при хора, изчислена въз основа на телесната повърхност.

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

Пизона Комби не повлиява или повлиява пренебрежимо слабо 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**

##### Резюме на профила на безопасност

Проведени са клинични изпитвания, сравняващи комбинираните таблетки пиоглитазон/метформин с пиоглитазон и метформин, приложени по отделно (вж. точка 5.1). При започване на лечението могат да настъпят коремна болка, диария, загуба на апетит, гадене и повръщане, като тези реакции са много чести, но обикновено в повечето случаи изчезват спонтанно. Лактатната ацидоза е сериозна реакция, която може да се появи много рядко ( $< 1/10\,000$ ) (вж. точка 4.4). Други реакции като костни фрактури, повишаване на телото и едем могат да се появят често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) (вж. точка 4.4).

##### Таблица на нежеланите реакции



Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при двойнослепи проучвания и постмаркетинговия опит, са изброени по-долу с предпочитаните термини по MedDRA по системо-органични класове и абсолютна честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната честота, последвана от сериозността им в низходящ ред.

| Нежелана реакция                                                                       | Честота на нежеланите реакции |                         |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                                                                        | Пиоглитазон                   | Метформин               | Пиоглитазон/<br>Метформин |
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                                           |                               |                         |                           |
| инфекция на горните дихателни пътища                                                   | чести                         |                         | чести                     |
| синусит                                                                                | нечести                       |                         | нечести                   |
| <b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> |                               |                         |                           |
| рак на пикочния мехур                                                                  | нечести                       |                         | нечести                   |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>                                          |                               |                         |                           |
| анемия                                                                                 |                               |                         | чести                     |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                                                   |                               |                         |                           |
| свръхчувствителност<br>и алергични реакции <sup>1</sup>                                | с неизвестна<br>честота       |                         | с неизвестна<br>честота   |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                                            |                               |                         |                           |
| намалена абсорбция на витамин B <sub>12</sub> <sup>2</sup>                             |                               | много редки             | много редки               |
| лактатна ацидоза                                                                       |                               | много редки             | много редки               |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                                   |                               |                         |                           |
| хипоестезия                                                                            | чести                         |                         | чести                     |
| безсъние                                                                               | нечести                       |                         | нечести                   |
| главоболие                                                                             |                               |                         | чести                     |
| нарушение на вкуса                                                                     |                               | чести                   | чести                     |
| <b>Нарушения на очите</b>                                                              |                               |                         |                           |
| зрителни нарушения <sup>3</sup>                                                        | чести                         |                         | чести                     |
| макулен едем                                                                           | с неизвестна<br>честота       |                         | с неизвестна<br>честота   |
| <b>Стомашно-чревни нарушения<sup>4</sup></b>                                           |                               |                         |                           |
| коремна болка                                                                          |                               | много чести             | много чести               |
| диария                                                                                 |                               | много чести             | много чести               |
| флатуленция                                                                            |                               |                         | нечести                   |
| загуба на апетит                                                                       |                               | много чести             | много чести               |
| гадене                                                                                 |                               | много чести             | много чести               |
| повръщане                                                                              |                               | много чести             | много чести               |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                                                        |                               |                         |                           |
| хепатит <sup>5</sup>                                                                   |                               | с неизвестна<br>честота | с неизвестна<br>честота   |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                                          |                               |                         |                           |
| еритема                                                                                |                               | много редки             | много редки               |
| пруритус                                                                               |                               | много редки             | много редки               |
| уртикария                                                                              |                               | много редки             | много редки               |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>                 |                               |                         |                           |
| костна фрактура <sup>6</sup>                                                           | чести                         |                         |                           |
| артралгия                                                                              |                               |                         | чести                     |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                                       |                               |                         |                           |



|                                                           |                      |                      |                      |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| хематурия                                                 |                      |                      | чести                |
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> |                      |                      |                      |
| еректилна дисфункция                                      |                      |                      | чести                |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>   |                      |                      |                      |
| едем <sup>7</sup>                                         |                      |                      | чести                |
| <b>Изследвания</b>                                        |                      |                      |                      |
| повишаване на теглото <sup>8</sup>                        | чести                |                      | чести                |
| повишена аланин аминотрансфераза <sup>9</sup>             | с неизвестна честота |                      | с неизвестна честота |
| промени в чернодробните функционални тестове <sup>5</sup> |                      | с неизвестна честота | с неизвестна честота |

#### Описание на избрани нежелани 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>Продължителното лечение с метформин е свързано с намалена абсорбция на витамин В<sub>12</sub> с намаление на серумните нива. Препоръчва се тази етиология да се има предвид, ако пациентът е с мегалобластна анемия.

<sup>3</sup>Нарушение на зрението поради временно нарушение на тургора и коефициента на пречупване на лещите е съобщавано главно в началото на лечението и е свързано с промени в кръвната захар.

<sup>4</sup>Стомашно-чревни нарушения настъпват най-често при започване на лечението и в повечето случаи изчезват спонтанно.

<sup>5</sup>Изолирани съобщения: промени в чернодробните функционални тестове или хепатит, които отзвучават след преустановяване на метформин.

<sup>6</sup>Извършен е сборен анализ на нежелани реакции – костни фрактури, от рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания при повече от 8100 пациенти от лекуваните с пиоглитазон групи и 7400 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 третираните със сравнителен продукт (1,7%). Не се наблюдава увеличение в 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%; 1,0 фрактури на 100 пациентогодини) от лекуваните с пиоглитазон пациентки получават фрактури спрямо 23/905 (2,5%; 0,5 фрактури на 100 пациентогодини) от пациентките на теаралпия със сравнителен продукт. Наблюдаваният увеличен риск от фрактури при жени, приемащи пиоглитазон в това проучване, е следователно 0,5 фрактури на 100 пациентогодини употреба. При лекуваните с пиоглитазон мъже (1,7%) не се наблюдава увеличение на честотата на фрактури спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (2,1%). В постмаркетинговия период костни фрактури са съобщавани при пациенти мъже и жени (вж. точка 4.4).

<sup>7</sup>При контролирани с активно вещество изпитвания едем е съобщен при 6,3% от пациентите, лекувани с метформин и пиоглитазон, докато прибавянето на сулфанилуреен препарат към лечението с метформин е довело до едем при 2,2% от пациентите. Съобщенията за едем са главно леки до умерени и обикновено не се е налагало прекратяване на лечението.

<sup>8</sup>При контролирани с активно вещество изпитвания, средното повишаване на теглото с пиоглитазон като монотерапия е 2-3 kg за една година. В изпитвания с комбинирано лечение, пиоглитазон, добавен към метформин води до средно повишаване на теглото с 1,5 kg за една година.

<sup>9</sup>При клинични изпитвания с пиоглитазон честотата на повишени ALT повече от 3 пъти над горната граница на нормата е била равна на тази с плацебо, но по-малка от тази при сравнителните групи с метформин или сулфанилурейни препарати. Средните нива на чернодробните ензими намаляват при лечение с пиоглитазон.

При контролирани клинични изпитвания при лечение с пиоглитазон, честотата на съобщенията за сърдечна недостатъчност е същата, както и в групата на плацебо, метформин и сулфанилурейн препарат, но е увеличена при употребата му в комбинирана терапия с инсулин. При проучване с



краен резултат при пациенти с предхождащо значимо макроваскуларно заболяване, честотата на тежката сърдечна недостатъчност е с 1,6% по-висока при пиоглитазон, отколкото при плацебо, когато е добавен към терапия, която включва инсулин. Това обаче не е довело до повишаване на смъртността при това проучване. В това проучване при пациенти, които получават пиоглитазон и инсулин, е наблюдаван по-голям процент лица със сърдечна недостатъчност при хората на възраст  $\geq 65$  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  $\geq 65$  години, в сравнение с 4,0% при пациентите на възраст под 65 години. Съобщени са случаи на сърдечна недостатъчност след пускането в продажба на пиоглитазон и по-често, когато пиоглитазон е използван в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

#### **Съобщаване на подозирани 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

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

#### **4.9. Предозиране**

При клинични проучвания пациенти са приемали по-високи дози от най-високата препоръчвана доза от 45 mg пиоглитазон дневно. Максималната съобщена доза от 120 mg дневно за четири дни, след което 180 mg дневно за седем дни, не е била свързана с никакви симптоми.

Значително предозиране на метформин (или едновременно съществуващ риск от лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която представлява спешно състояние и се налага хоспитализация.

Хемодиализата е най-ефикасният метод за отстраняване на лактат и метформин.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства, комбинации от перорални антидиабетни лекарства, АТС код: A10BD05.

Пизона Комби комбинира две антихипергликемични активни вещества с комплементарен механизъм на действие с цел подобряване на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2: пиоглитазон, от класа тиазолидиндиони, и метформин хидрохлорид, от класа бигванидини. Тиазолидиндионите действат основно като понижават инсулиновата резистентност, а бигванидините действат предимно като понижават ендогенната хепатална продукция на глюкоза.

#### **Комбинация пиоглитазон и метформин**

Таблетки комбинация с фиксирани дози пиоглитазон 15 mg/метформин 850 mg два пъти дневно (N = 201), пиоглитазон 15 mg два пъти дневно (N = 189) и метформин 850 mg два пъти дневно (N = 210) са оценени при пациенти със захарен диабет тип 2 със средна изходна стойност на HbA<sub>1c</sub> 9.5% при рандомизирано двойнослепо проучване с паралелни групи. Приемът на лекарствения антидиабетни продукти е преустановен 12 седмици преди изходните измервания. След 24-седмично лечение първичната крайна точка на средна промяна от изходната стойност на HbA<sub>1c</sub> е -1,83% в групата с комбинация срещу -0,96% в групата с пиоглитазон ( $p < 0,0001$ ) и -6,99% в

групата с метформин ( $p < 0,0001$ ).

Профилът на безопасност, установен в това проучване, отразява познатите нежелани реакции, наблюдавани при отделните продукти, и не предполага никакви нови проблеми, свързани с безопасността.

### Пиоглитазон

Ефектът на пиоглитазон вероятно се осъществява чрез понижаване на инсулиновата резистентност. Пиоглитазон изглежда действа, активирайки специфични рецептори в ядрото (гама-рецептор, активиран от пероксизомен пролифератор), което води до повишена чувствителност към инсулин на черния дроб, мастните и скелетно-мускулните клетки при животни. Доказано е, че лечението с пиоглитазон намалява образуването на глюкоза в черния дроб и повишава периферната диспозиция на глюкоза в случаите на инсулинова резистентност.

Гликемичният контрол на гладно и постпрандиално е подобрен при пациенти със захарен диабет тип 2. Подобреният гликемичен контрол е свързан с намаление на плазмената концентрация на инсулин както на гладно, така и постпрандиално.

Клинично изпитване на пиоглитазон в сравнение с гликлазид като монотерапия, е било удължено до две години, за да се оцени времето до неуспех на лечението (определен като поява на  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  след първите шест месеца на лечение). Анализ по Kaplan-Meier е показал по-кратко време до неуспех на лечението при пациенти, лекувани с гликлазид, в сравнение с пиоглитазон. След две години гликемичен контрол (определен като  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) е поддържан при 69% от пациентите, лекувани с пиоглитазон, в сравнение с 50% от пациентите на гликлазид.

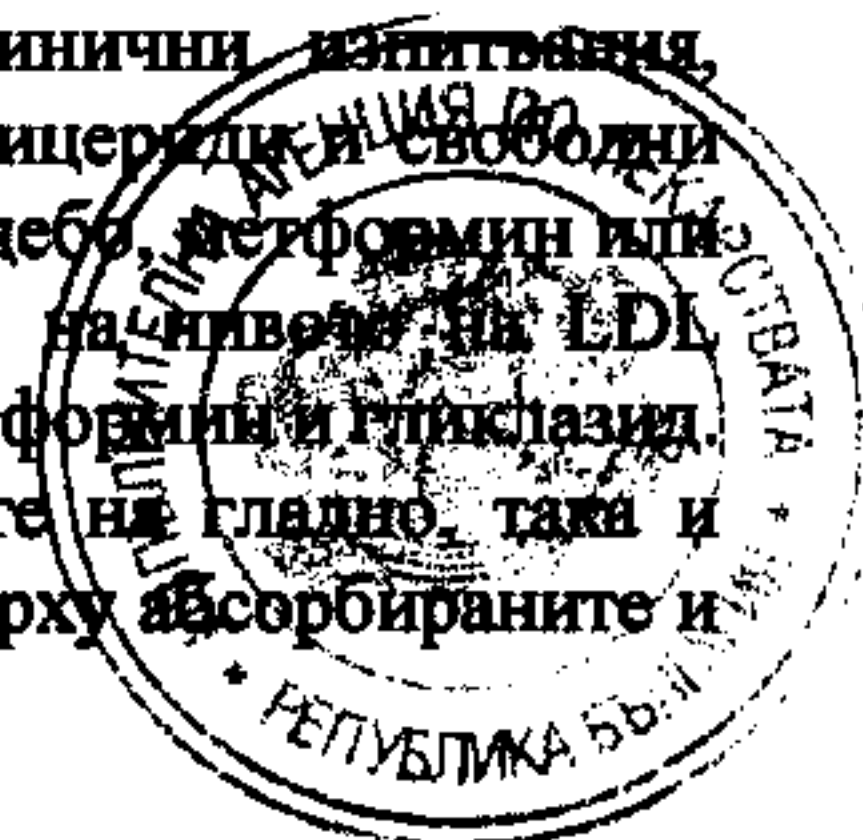
При двугодишно проучване на комбинирана терапия, сравняващо пиоглитазон с гликлазид, при добавяне към метформин гликемичният контрол, измерен като средна промяна на изходната стойност на  $HbA_{1c}$ , е подобен при лекуваните групи след една година. Скоростта на влошаване на  $HbA_{1c}$  през втората година е по-малка при пиоглитазон, отколкото при гликлазид.

При плацебо-контролирано изпитване пациенти с неадекватен гликемичен контрол въпреки тримесечния период на оптимизиране с инсулин, са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо за 12 месеца. Пациентите, получаващи пиоглитазон, са със средно намаление на  $HbA_{1c}$  с 0,45%, в сравнение с лицата, продължаващи само на инсулин. В групата, лекувана с пиоглитазон, има намаление на инсулиновата доза.

НОМА анализът показва, че пиоглитазон подобрява функцията на бета-клетките, така както и повишава чувствителността към инсулин. Двугодишни проучвания са показали поддържане на този ефект.

При едногодишни изпитвания, пиоглитазон е показал повтарящо се статистически значимо намаление на съотношението албумин/креатинин, сравнено с изходната стойност.

Ефектът на пиоглитазон (45 mg монотерапия срещу плацебо) е изпитван в малко 18-седмично изпитване при пациенти с тип 2 диабет. Пиоглитазон е бил свързан със значимо увеличение на теглото. Висцералната мастна тъкан е била значимо намалена, докато екстраабдоминалната мастна тъкан е била увеличена. Подобни промени в разпределението на телесната мастна тъкан при пиоглитазон е било придружено с подобрене на чувствителността към инсулин. При повечето клинични изпитвания е било наблюдавано намаление на плазмените триглицериди и свободни мастни киселини и повишение на нивото на HDL холестерола, в сравнение с плацебо, с леко, но не клинично значимо повишение на нивото на LDL холестерола. При клинични изпитвания, продължили до две години, пиоглитазон е намалил общите плазмени триглицериди и свободни мастни киселини и е повишил нивото на HDL холестерола, в сравнение с плацебо, метформин или гликлазид. Пиоглитазон не е причинил статистически значимо повишение на нивото на LDL холестерола, в сравнение с плацебо, докато намаления са наблюдавани при метформин и гликлазид. При 20-седмично проучване пиоглитазон е редуцирал както триглицеридите на гладно, така и постпрандиалната хипертриглицеридемия, чрез въздействие едновременно върху абсорбираните и



синтезираните в черния дроб триглицериди. Тези ефекти са били независими от ефектите на пиоглитазон върху гликемията и са били статистически значимо различни в сравнение с глибенкламид.

При PROactive, проучване на крайния сърдечно-съдов резултат, 5238 пациенти със захарен диабет тип 2 и предходно значимо макроваскуларно заболяване са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо, добавени към съществуваща антидиабетна и сърдечно-съдова терапия за период до 3,5 години. Проучваната популация е със средна възраст 62 години и средна продължителност на диабет 9,5 години. Приблизително една трета от пациентите са приемали инсулин в комбинация с метформин и/или сулфанилурееен препарат. За да бъдат одобрени за участие, пациентите е трябвало да имат едно или повече от следните: миокарден инфаркт, инсулт, перкутанна сърдечна интервенция или коронаро-артериален байпас, остър коронарен синдром, заболяване на коронарна артерия или периферна артериална обструктивна болест. Почти половината от пациентите са имали предходен миокарден инфаркт и приблизително 20% са имали инсулт. Приблизително половината от проучваната популация е имала най-малко два от кардио-васкуларните анамнестични критерии за участие. Почти всички участници (95%) са приемали лекарствени продукти за сърдечно-съдови заболявания (бета-блокери, АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, блокери на калциевите канали, нитрати, диуретици, аспирин, статини и фибрати).

Независимо от неуспеха на проучването по отношение на първичната крайна точка, която е съставена от смъртност по всякакви причини, нефатален миокарден инфаркт, инсулт, остър коронарен синдром, голяма ампутация на крак, коронарна реваascularизация и реваascularизация на крак, резултатите показват, че няма дългосрочни съображения във връзка със сърдечно-съдовата система по отношение на употребата на пиоглитазон. Независимо от това, честотата на едем, увеличено тегло и сърдечна недостатъчност е повишена. Не е наблюдавано повишение на смъртността от сърдечна недостатъчност.

#### Метформин

Метформин е бигванидин с антихипергликемично действие, който понижава базалната и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция, поради което не причинява хипогликемия.

Метформин има три механизма на действие:

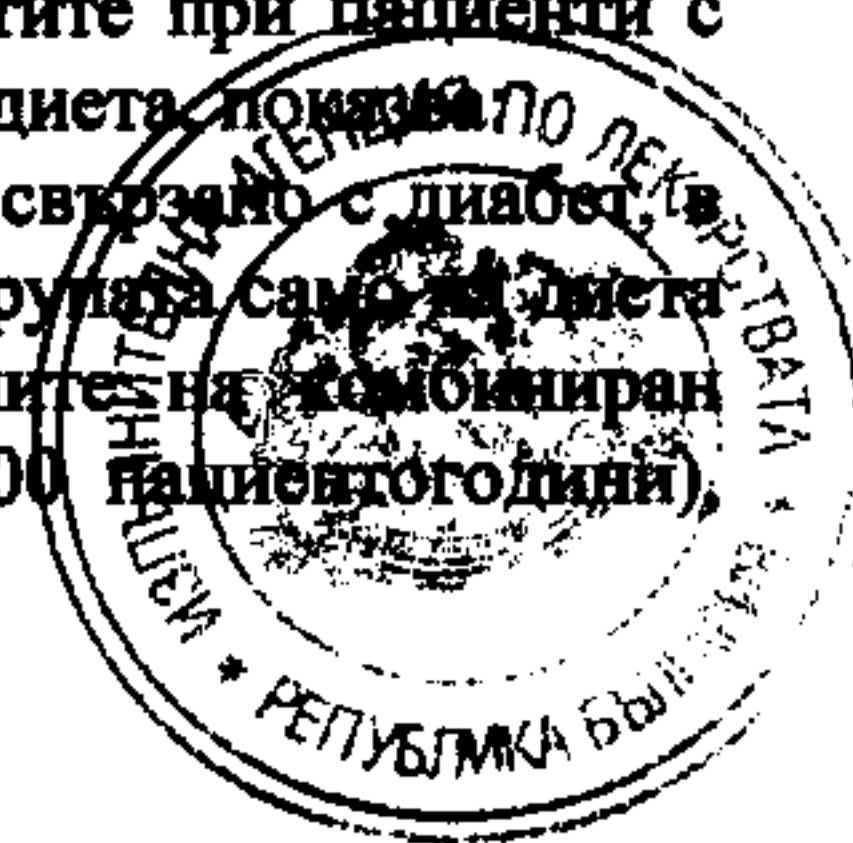
- чрез намаляване на производството на глюкоза в черния дроб като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата;
- чрез умерено повишение на чувствителността към инсулин на мускулите, което подобрява периферното поемане и усвояване на глюкозата;
- чрез забавяне на чревната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген като действа върху гликоген синтазата. Метформин повишава транспортния капацитет на определени видове мембранни транспортери на глюкозата (GLUT-1 и GLUT-4).

При хората, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява общия холестерол, LDLc и нивото на триглицеридите.

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) е установило дълготрайната полза от интензивен контрол на кръвната захар при захарен диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешно прилагане само на диета, показва:

- значимо понижение на абсолютния риск за каквото и да е усложнение, свързано с диабет, в групата на метформин (29,8 събития/1000 пациентогодини) сравнено с групата само на диета (43,3 събития/1000 пациентогодини),  $p = 0,0023$  и сравнено с групите на комбиниран сулфанилурееен препарат и инсулинова монотерапия (40,1 събития/1000 пациентогодини),  $p=0,0034$



- значимо намаление на абсолютния риск за каквато и да е смъртност, свързана с диабет,: метформин 7,5 събития/1000 пациентогодини, само на диета 12,7 събития/1000 пациентогодини,  $p = 0,017$
- значимо намаление на абсолютния риск за смъртност като цяло: метформин 13,5 събития/1000 пациентогодини сравнено с групата само на диета 20,6 събития/1000 пациентогодини, ( $p = 0,011$ ), сравнено с групите на комбиниран сулфанилуреев препарат и инсулинова монотерапия 18,9 събития/1000 пациентогодини ( $p = 0,021$ )
- значимо намаление на абсолютния риск за инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1000 пациентогодини, само на диета 18 събития/1000 пациентогодини, ( $p = 0,01$ ).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с пиоглитазон/метформин 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**

#### Пиоглитазон/Метформин

Проучвания за биоеквивалентност при здрави доброволци показват, че Пизона Комби е биоеквивалентен на пиоглитазон и метформин, приложени като отделни таблетки.

Храната няма ефект върху AUC и  $C_{max}$  на пиоглитазон при приложението на пиоглитазон/метформин при здрави доброволци. По отношение на метформин обаче след нахранване средните стойности на AUC и  $C_{max}$  са по-ниски (съответно 13% и 28%).  $T_{max}$  се удължава от храната с приблизително 1,9 часа за пиоглитазон и 0,8 часа за метформин.

Следното изложение отразява фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества в Пизона Комби.

#### Пиоглитазон

##### *Абсорбция*

Пиоглитазон се абсорбира бързо след перорален прием, като пиковата плазмена концентрация на непроменения пиоглитазон се достига обикновено 2 часа след прилагане. Пропорционално увеличение на плазмената концентрация е наблюдавано при дози от 2-60 mg. Стационарно състояние се постига след 4-7 дни приложение. Многократното прилагане не води до кумулиране на основното съединение или неговите метаболити. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност е по-голяма от 80%.

##### *Разпределение*

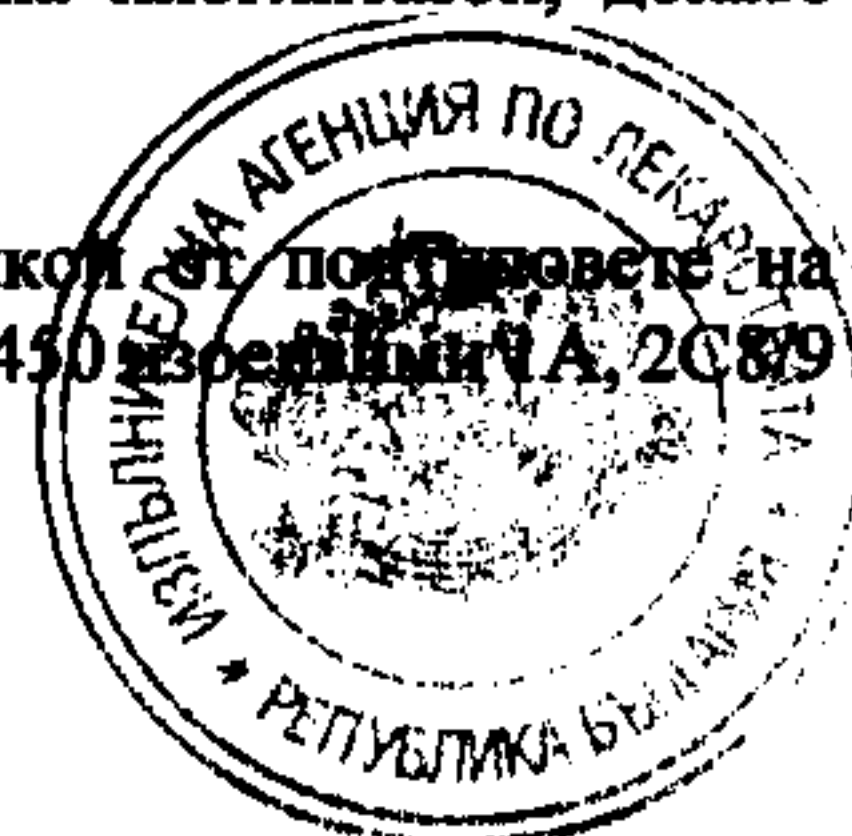
Обемът на разпределение при хора е 0,25 l/kg.

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

##### *Биотрансформация*

Пиоглитазон се подлага на екстензивен метаболизъм в черния дроб чрез хидроксилиране на алифатни метиленови групи. Това става предимно чрез цитохром P450 2C8, въпреки че и други изоформи могат да участват в по-малка степен. Три от идентифицираните 6 метаболита са активни (M-II, M-III и M-IV). Като се вземат под внимание активността, концентрацията и свързването с протеини, пиоглитазон и метаболит M-III имат еднакъв принос към ефикасността. На тази основа, приносът към ефикасността на M-IV е приблизително три пъти този на пиоглитазон, докато относителната ефикасност на M-II е минимална.

*In vitro* проучванията не показват данни, че пиоглитазон инхибира някои от подгруповете на цитохром P450. Няма индуциране на главните подлежащи на индуциране P450 изотопи 1A, 2C8/9 и 3A4 при хора.



Проучвания за взаимодействия показват, че пиоглитазон няма значим ефект нито върху фармакокинетиката, нито 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 белязан с изотоп пиоглитазон при хора, той е бил установен главно във фецеса (55%) и в по-малка степен в урината (45%). При животни само малка част непроменен пиоглитазон може да се открие в урината или фецеса. Средният елиминационен полуживот в плазмата на непроменен пиоглитазон при хора е 5 до 6 часа, а на всичките му активни метаболити 16 до 23 часа.

#### *Старческа възраст*

Фармакокинетиката при стационарно състояние е подобна при пациенти на 65 и повече години и при млади хора.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане плазмените концентрации на пиоглитазон и неговите метаболити са по-ниски отколкото при хора с нормална бъбречна функция, но клирънсът при перорално приложение на изходното вещество е подобен. Така концентрацията на свободния (несвързан) пиоглитазон е непроменена.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Общата плазмена концентрация на пиоглитазон е непроменена, но с увеличен обем на разпределение. Поради това присъщият клирънс е намален, едновременно с увеличена фракция несвързан пиоглитазон.

### Метформин

#### *Абсорбция*

След перорален прием на метформин,  $t_{max}$  се достига след 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка от 500 mg метформин е 50-60% при здрави хора. След перорален прием неабсорбираната фракция, установена във фецеса, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е непълна и зависи от насищането. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин не е линейна. При препоръчаните дози и схеми на прилагане, стационарна плазмена концентрация се постига за 24-48 часа и е обикновено под 1  $\mu\text{g/ml}$ . При контролирани клинични изпитвания максималната плазмена концентрация на метформин ( $C_{max}$ ) не превишава 4  $\mu\text{g/ml}$ , дори при максимални дози.

Храната намалява степента и леко забавя абсорбцията на метформин. След приложението на доза от 850 mg са наблюдавани 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% намаление на AUC и 35 min удължаване на времето до пикова плазмена концентрация. Клиничното значение на това намаление не е известно.

#### *Разпределение*

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвната пикова концентрация е по-ниска от плазмената пикова концентрация и се появява почти по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средната стойност на  $V_d$  е в границите 63-276 l.

#### *Биотрансформация*

Метформин се екскретира непроменен в урината. Няма установени метаболити при хората.

#### *Елиминиране*



Реналният клирънс на метформин е  $> 400 \text{ ml/min}$ , което показва, че метформин се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение терминалният елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа. Когато реналната функция е нарушена, реналният клирънс е понижен пропорционално на този на креатинина и така елиминационният полуживот е удължен, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма клинични изпитвания при животни с комбинирани в Пизона Комби продукти. Следните данни са установени при изпитвания с пиоглитазон или метформин поотделно.

#### Пиоглитазон

При изпитвания за токсичност след многократно приложение при мишки, плъхове, кучета и маймуни при всички опити са установени увеличен плазмен обем с хемодилуция, анемия и обратима ексцентрична сърдечна хипертрофия. Освен това са наблюдавани повишено отлагане на масти и инфилтрация. Тези резултати са констатирани при различните животински видове при плазмени концентрации  $\leq 4$  пъти клиничната експозиция. Ограничаване на феталния растеж е било очевидно при проучвания с пиоглитазон при животни. Това се отдава на действието на пиоглитазон за намаляване на майчината хиперинсулинемия и повишаване на инсулиновата резистентност, която се проявява през бременността, и по този начин се намалява наличието на метаболитни субстрати за растеж на фетуса.

Пиоглитазон не е показал генотоксичен потенциал в цялостния набор от *in vivo* и *in vitro* тестове за генотоксичност. Повишена честота на хиперплазия (мъжки и женски животни) и тумори (мъжки животни) на епитела на пикочния мехур е наблюдавана при плъхове, лекувани с пиоглитазон в продължение на 2 години.

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

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

Лечението с два други тиазолидиндиони повишава туморната честота в дебелото черво при животински модел на фамилен аденоматозен полипоза (ФАП). Значимостта на тези резултати не е известна.

#### Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката



Микрокристална целулоза  
Повидон (K30)  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

**Филмово покритие**

Хипромелоза  
Макрогол 8000  
Талк  
Титанов диоксид (E171).

**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. Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминиеви блистери.  
Опаковки от 28 или 56 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства”АД,  
бул. “Г. М. Димитров” № 1,  
гр. София 1172, България  
тел.: 02/ 962 54 54  
факс: 02/ 960 37 03  
e-mail: info@tchaikapharma.com

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

Reg.№: 20180090

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

Дата на първо разрешаване: 12.04.2018 г.  
Дата на последно подновяване: 17.01.2023 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари, 2025

