

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Novapio Plus 15 mg/850 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazonu (ve formě pioglitazon-hydrochloridu) a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Podlouhlá bílá potahovaná tableta o délce 19 mm a šířce 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Novapio Plus je indikován jako léčivý přípravek druhé volby k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu, a to zejména pacientů s nadváhou, u kterých není možno dosáhnout dostatečné úpravy glykemie užíváním maximální tolerované dávky samotného perorálního metforminu.

Po zahájení léčby pioglitazonem má být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA1c). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem má být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě má být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin ($GFR \geq 90$ ml/min)

Doporučená dávka přípravku Novapio Plus je 30 mg pioglitazonu denně plus 1700 mg metforminhydrochloridu denně (této dávky je dosaženo při užívání jedné tablety Novapio Plus 15 mg/850 mg dvakrát denně).

Předtím, než je pacient převeden na léčbu přípravkem Novapio Plus, má být zvážena titrace dávky pioglitazonu, který se přidá k optimální dávce metforminu.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážěn přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem Novapio Plus.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami a starší pacienti mívají sníženou renální funkci, má být funkce ledvin u starších pacientů užívajících přípravek Novapio Plus pravidelně monitorována (viz body 4.3 a 4.4).

Léčba má být zahájena s co nejnižší dávkou a tato dávka má být zvyšována postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulínem (viz bod 4.4 Retence tekutin a srdeční selhání).

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2–3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s GFR <60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Novapio Plus, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazon
60-89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Žádná úprava dávky Maximální denní dávka je 45 mg.
45-59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
30-44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
< 30	Metformin je kontraindikován.	

Porucha funkce jater

Přípravek Novapio Plus by neměli užívat pacienti s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Tablety se mají polykat a zapít sklenicí vody. Užívání přípravku Novapio Plus s jídlem nebo těsně po jídle může snížit gastrointestinální příznaky spojené s léčbou metforminem.

4.3 Kontraindikace

Podávání přípravku Novapio Plus je kontraindikováno u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

- se srdečním selháním nebo se srdečním selháním v anamnéze (NYHA stupeň I až IV)
- s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře
- s nevyšetřenou makroskopickou hematurií
- s akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii, jako např. srdeční nebo respirační selhání, infarkt myokardu v nedávné době, šok
- s poruchou funkce jater
- s akutní otravou alkoholem, alkoholismem
- jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- s diabetickým prekómatem
- závažné renální selhání ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$)
- v akutním stavu, který by mohl vést ke snížení funkce ledvin, jako např.:
- dehydratace
- těžká infekce
- šok
- při intravaskulárním podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4)
- při kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neexistují klinické zkušenosti s podáváním pioglitazonu v trojkombinaci s ostatními perorálními antidiabetickými léčivými přípravky.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorespiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být Novapio Plus dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání

Novapio Plus a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ($< 7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu ($> 5 \text{ mmol/l}$) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními:

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění.

Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

U starších pacientů bývá snížená funkce ledvin častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v

situacích, kdy může dojít ke vzniku poruchy funkce ledvin, například při zahájení terapie antihypertenzivy nebo diuretiky a při zahájení léčby NSAID.

Retence tekutin a srdeční selhání

Pioglitazon může způsobit retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Při léčbě pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pro rozvoj srdečního selhání (např. předchozí infarkt myokardu nebo symptomatická ischemická choroba srdeční nebo u starších pacientů) lékaři mají zahájit léčbu nejnižší dostupnou dávkou pioglitazonu a dávku postupně zvyšovat. Pacienti, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu, mají být sledováni, zda se u nich neobjeví symptomy nebo známky srdečního selhávání, přírůstek tělesné hmotnosti nebo edémy. Z postmarketingového období byly hlášeny případy srdečního selhání u pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s inzulinem nebo u pacientů se srdečním selháním v anamnéze. Vzhledem k tomu, že oba léky, inzulin a pioglitazon, mohou způsobovat retenci tekutin, může souběžné užívání inzulinu a přípravku Novapio Plus zvyšovat riziko edémů. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy periferního edému a srdečního selhání u pacientů užívajících souběžně pioglitazon a nesteroidní antiflogistika včetně selektivních inhibitorů COX-2. V případě zhoršení srdečních funkcí je třeba léčbu přípravkem Novapio Plus přerušit. U pacientů mladších 75 let s diabetes mellitus 2. typu a preexistujícím makrovaskulárním onemocněním byla provedena studie zaměřená na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby pioglitazonem. Ke stávající antidiabetické a kardiovaskulární terapii byl až po dobu 3,5 roku přidán pioglitazon nebo placebo. Tato studie ukázala zvýšený počet hlášení srdečního selhání, nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii.

Starší pacienti

Pouze s opatrností má být zváženo současné podání pioglitazonu s inzulinem u starších pacientů, protože tato kombinace zvyšuje riziko vážného srdečního selhání.

Před zahájením léčby a v jejím průběhu u starších pacientů má být vzhledem k rizikům souvisejícím s věkem (zvláště rakovina močového měchýře, zlomeniny a srdeční selhání) pečlivě zváženo přínos a rizika léčby.

Rakovina močového měchýře

Případy karcinomu močového měchýře byly zjištěny v metaanalýze kontrolovaných klinických hodnocení častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15 %), než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31, p=0,029). Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijnímu přípravku kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06 %) ve skupině pioglitazonu a 2 případy (0,02 %) v kontrolní skupině. Epidemiologické studie také naznačily malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, přestože ne ve všech studiích bylo zjištěno statisticky významné zvýšené riziko.

Před zahájením léčby pioglitazonem mají být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti). Před zahájením léčby pioglitazonem má být vyšetřena případná makroskopická hematurie. Pacienti mají být poučeni, že by měli okamžitě hlásit svému lékaři makroskopickou hematurii nebo jiné symptomy jako dysurii nebo náhlé nucení na močení, které se objeví během léčby.

Sledování jaterních funkcí

Při postmarketingovém sledování bylo u pioglitazonu vzácně hlášeno zvýšení hladin jaterních enzymů a hepatocelulární dysfunkce (viz bod 4.8). Velmi vzácně byly pozorovány i fatální případy, vztah k pioglitazonu však nebyl potvrzen.

Proto se u pacientů léčených přípravkem Novapio Plus doporučuje pravidelná kontrola jaterních enzymů. Kontrola jaterních transamináz má být provedena u všech pacientů před zahájením léčby přípravkem Novapio Plus.

Léčbu přípravkem Novapio Plus není možno zahájit u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních transamináz (ALT > 2,5násobek horní hranice normy) nebo s jinými příznaky onemocnění jater.

Po zahájení léčby přípravkem Novapio Plus je doporučena kontrola hladiny jaterních enzymů v pravidelných intervalech dle posouzení klinického stavu. Dojde-li během léčby přípravkem Novapio Plus ke zvýšení

hodnot ALT na trojnásobek horní hranice, je třeba jaterní testy co nejdříve zopakovat. Pokud je i nadále hodnota ALT trojnásobně vyšší oproti normě, musí být léčba přípravkem Novapio Plus přerušena. Pokud se u kteréhokoli pacienta objeví příznaky onemocnění jater, jako jsou např. nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč, musí být jaterní testy rovněž vyšetřeny. Rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě přípravkem Novapio Plus, by mělo být podloženo klinickým zhodnocením stavu pacienta a výsledky laboratorních testů. Objeví-li se žloutenka, musí být léčba léčivým přípravkem přerušena.

Zvýšení tělesné hmotnosti

V klinických studiích s pioglitazonem bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti související s dávkou, které může být způsobeno hromaděním tuku a v některých případech spojeno s retencí tekutin. V některých případech může být zvýšení hmotnosti symptomem srdečního selhání, a proto by měla být hmotnost pečlivě kontrolována.

Hematologie

V průběhu léčby pioglitazonem došlo k mírnému snížení střední hodnoty hemoglobinu (relativní snížení o 4 %) a hematokritu (relativní snížení o 4,1 %) což odpovídá hemodiluci. Podobné změny byly pozorovány u metforminu (relativní snížení hemoglobinu o 3-4 % a hematokritu o 3,6-4,1 %).

Hypoglykemie

U pacientů užívajících pioglitazon v dvojkombinaci s derivátem sulfonylurey může být přítomno vyšší riziko hypoglykemie související s dávkou léků a může být nezbytná redukce dávky derivátu sulfonylurey.

Poruchy zraku

Při podávání thiazolidindionů, včetně pioglitazonu, byly v postmarketingovém období hlášeny případy nově vzniklého diabetického makulárního edému nebo zhoršení již existujícího edému se sníženou zrakovou ostrostí. U řady pacientů se zároveň vyskytl periferní edém. Není jasné, zda existuje přímá spojitost mezi pioglitazonem a makulárním edémem, ale lékaři předepisující tento přípravek by si měli být vědomi nebezpečí výskytu makulárního edému u pacientů, kteří si stěžují na sníženou zrakovou ostrost; v případě potřeby nutno konzultovat s oftalmologem.

Operace

Vzhledem k tomu, že přípravek Novapio Plus obsahuje metformin-hydrochlorid, je nutno jeho podávání přerušit v době operace s celkovou, spinální nebo epidurální anestézií. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Podávání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy.

Novapio Plus má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Syndrom polycystických ovárií

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

Ostatní

Zvýšený výskyt zlomenin u žen byl pozorován v souhrnné analýze hlášení zlomenin jako nežádoucích účinků z randomizovaných, kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studií. (viz bod 4.8).

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

Některé epidemiologické studie naznačily podobně zvýšené riziko fraktur u mužů i žen. Riziko zlomenin má být vzato do úvahy při dlouhodobé léčbě pacientů pioglitazonem (viz bod 4.8).

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

Informace o pomocných látkách

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné formální interakční studie s přípravkem Novapio Plus nebyly prováděny. Následující sdělení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky (pioglitazon a metformin).

Metformin

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jódové kontrastní látky

Novapio Plus musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s Novapio Plus je nutné pečlivé monitorování renální funkce. U kationaktivních léčivých přípravků, které se vylučují ledvinovou tubulární sekrecí (např. cimetidin), může dojít k interakci s metforminem z důvodu soutěžení o společné ledvinové tubulární transportní systémy. Studie provedená u sedmi zdravých dobrovolníků ukázala, že cimetidin podávaný v množství 400 mg dvakrát denně zvyšuje systémovou expozici metforminu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Proto je při současném podávání katioanktivních léčivých přípravků vylučovaných ledvinovou tubulární sekrecí třeba pečlivě sledovat glykemii, případně upravit dávkování v rámci doporučených dávek či změnit diabetickou léčbu.

Pioglitazon

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

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisty a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacient by měl být o této skutečnosti informován a měly by být

prováděny časté kontroly glykemie, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

ACE-inhibitory mohou snižovat hladiny krevní glukózy. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pro pioglitazon/metformin nejsou dostupné žádné preklinické ani klinické údaje týkající se expozice v době těhotenství nebo laktace.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Užívání přípravku Novapio Plus se nedoporučuje ženám ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, má být léčba přípravkem Novapio Plus přerušena.

Těhotenství

Riziko související s pioglitazonem

Adekvátní údaje o podávání pioglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky, ale prokázaly fetotoxicitu související s farmakologickými účinky (viz bod 5.3).

Riziko související s metforminem

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky. Malé klinické zkoušky neprokázaly, že by metformin způsoboval malformace.

Přípravek Novapio Plus nemá být podáván během těhotenství. Pokud pacientka otěhotní, má být léčba přípravkem Novapio Plus přerušena.

Kojení

Bylo zjištěno, že se pioglitazon i metformin vylučují do mléka kojících potkanů. Není známo, zda kojení vede k expozici dítěte léčivému přípravku. Kojící pacientky proto nesmí přípravek Novapio Plus užívat (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie fertility s pioglitazonem na zvířatech neprokázaly žádný vliv na kopulaci, oplodnění nebo index fertility.

Pokud byl metformin podáván v dávkách dosahujících 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka, založené na srovnání s povrchem těla, fertilita samců ani samic potkanů nebyla ovlivněna.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Novapio Plus nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit či obsluhovat stroje.

Nicméně pacienti, kteří zaznamenají poruchy vidění, by měli řídit a obsluhovat stroje s opatrností.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinická hodnocení byla prováděna s tabletami pioglitazon/metformin a pioglitazonem podávaným souběžně s metforminem (viz bod 5.1). Na počátku léčby se mohou objevit bolest břicha, průjem, ztráta chuti k jídlu, nauzea a zvracení. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté, ale obvykle v mnoha případech spontánně zmizí. Laktátová acidóza je vážný nežádoucí účinek, který se může velmi vzácně ($< 1/10\,000$) objevit (viz bod 4.4), a ostatní nežádoucí účinky jako například zlomeniny kostí, zvýšení tělesné hmotnosti a otok se mohou objevit často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následuje výčet nežádoucích účinků, které byly hlášeny z dvojitě zaslepených klinických studií a z postmarketingového sledování (MedDRA klasifikace, uvedeno podle orgánových systémů a absolutní frekvence). Frekvence nežádoucích účinků je definována: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu a klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích		
	Pioglitazon	Metformin	Pioglitazon/ metformin
Infekce a infestace			
Infekce horních cest dýchacích	Časté		Časté
Sinusitida	Méně časté		Méně časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
Rakovina močového měchýře	Méně časté		Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie			Časté
Poruchy imunitního systému			
Hypersensitivita a alergické reakce ¹	Není známo		Není známo
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená absorpce vitamínu B12 ²		Velmi vzácné	Velmi vzácné
Laktátová acidóza		Velmi vzácné	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému			
Hypestezie	Časté		Časté
Nespavost	Méně časté		Méně časté
Bolest hlavy			Časté
Porucha chuti		Časté	Časté
Poruchy oka			
Poruchy zraku	Časté		Časté
Makulární edém	Není známo		Není známo
Gastrointestinální poruchy⁴			
Bolest břicha		Velmi časté	Velmi časté
Průjem		Velmi časté	Velmi časté
Flatulence			Méně časté
Ztráta chuti k jídlu		Velmi časté	Velmi časté
Nauzea		Velmi časté	Velmi časté

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích		
	Pioglitazon	Metformin	Pioglitazon/ metformin
Zvracení		Velmi časté	Velmi časté
Poruchy jater a žlučových cest			
Hepatitida ⁵		Není známo	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Není známo	Není známo
Erytém		Velmi vzácné	Velmi vzácné
Svědění		Velmi vzácné	Velmi vzácné
Kopřivka		Velmi vzácné	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Zlomeniny kostí ⁶	Časté		Časté
Bolesti kloubů			Časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Hematurie			Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
Erekttilní dysfunkce			Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém ⁷			Časté
Vyšetření			
Zvýšení tělesné hmotnosti ⁸	Časté		Časté
Zvýšení hladiny alanin-aminotransferázy ⁹	Není známo		Není známo
Abnormální jaterní testy ⁵		Není známo	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

- ¹ Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených pioglitazonem hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnovaly anafylaxi, angioedém a kopřivku.
- ² Dlouhodobé užívání metforminu bývá spojováno se sníženou absorpcí vitamínu B12 společně se snížením jeho hladiny v séru. Trpí-li pacient megaloblastickou anémií, doporučuje se tuto etiologii zvážit.
- ³ Poruchy zraku byly hlášeny především v počátku léčby a souvisely s přechodnými změnami turgoru a indexu lomu oční čočky při změnách hladin krevního cukru.
- ⁴ Gastrointestinální poruchy se objevují nejčastěji na začátku terapie, přičemž ve většině případů samy odezní.
- ⁵ Ojedinelé případy: Abnormální nálezy jaterních testů nebo hepatitida, která mizí po přerušení podávání metforminu.
- ⁶ Byla provedena souhrnná analýza zlomenin hlášených jako nežádoucí účinek v randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studiích kontrolovaných komparátorem, které zahrnovaly 8 100 pacientů léčených pioglitazonem a 7 400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 roku. Byl pozorován zvýšený výskyt zlomenin u žen užívajících pioglitazon (2,6 %) ve srovnání s komparátorem (1,7 %). Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %). V 3,5leté studii PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 (5,1 %, 1,0 zlomenina na 100 pacientoroků) patientek léčených pioglitazonem ve srovnání se zlomeninami u 23 z 905 (2,5 %, 0,5 zlomeniny na 100 pacientoroků) patientek léčených komparátorem. Pozorovaný rozdíl rizika zlomenin vyplývající z této studie je proto u žen užívajících pioglitazon 0,5 zlomeniny na 100 pacientoroků. U mužů léčených pioglitazonem (1,7 %) nebylo pozorováno zvýšení rizika zlomenin oproti komparátoru (2,1 %). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny zlomeniny kostí jak u mužů, tak u žen (viz bod 4.4).
- ⁷ Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s použitím léčivých látek se u skupiny léčené metforminem a pioglitazonem vyskytl otok u 6,3 % pacientů, zatímco při doplnění léčby metforminem o derivát sulfonyleurey se otok vyskytl u 2,2 % pacientů. Otoky byly mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovaly ukončení léčby.
- ⁸ Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s použitím léčivých látek bylo u pacientů s monoterapií pioglitazonem průměrné zvýšení tělesné hmotnosti 2-3 kg za rok. V kombinačních studiích pioglitazonu podávaného s metforminem činilo průměrné zvýšení 1,5 kg za rok.
- ⁹ V klinických studiích s pioglitazonem byl výskyt více než trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejný jako u placeba, ale menší než ve srovnávacích skupinách s metforminem a derivátem sulfonyleurey. Průměrné hladiny jaterních enzymů se při podávání pioglitazonu snížily.

V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt srdečního selhání stejný u pioglitazonu jako ve skupinách léčených metforminem, derivátem sulfonyleurey či při podávání placeba, ale byl vyšší při kombinovaném podávání s inzulínem. Ve studii u pacientů s preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním byl výskyt závažného srdečního selhání po přidání pioglitazonu ke stávající terapii zahrnující inzulín vyšší o 1,6 % oproti placebu, přidanému ke stávající terapii. Nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii. V této studii bylo u pacientů, kteří

dostávali pioglitazon a inzulín, pozorováno vyšší procento pacientů se srdečním selháním ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty pod 65 let věku (9,7 % ve srovnání se 4,0 %). U pacientů na inzulinu bez pioglitazonu byla incidence srdečního selhání 8,2 % ve věku ≥ 65 let ve srovnání s 4,0 % u pacientů pod 65 let. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno srdeční selhání při podávání pioglitazonu a častěji však v případech podávání v kombinaci s inzulinem nebo u pacientů se srdečním selháním v anamnéze (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: *Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.*

4.9 Předávkování

Pacienti v klinických studiích užívali pioglitazon v dávkách vyšších, než je doporučená maximální dávka 45 mg/den. Maximální uváděná dávka byla 120 mg/den po čtyři dny a poté 180 mg/den po sedm dní bez jakýchkoli příznaků.

Výrazné předávkování metforminem (nebo současné riziko vzniku laktátové acidózy) může vést k laktátové acidóze, což je stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a hospitalizaci pacienta.

Nejúčinnější metodou odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, kombinace perorálních léků snižujících hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD05.

Přípravek Novapio Plus obsahuje dvě antihyperglykemické léčivé látky s doplňujícím se mechanismem účinku užívané ke zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: pioglitazon patřící do skupiny thiazolidindionů a metformin-hydrochlorid patřící do skupiny biguanidů. Thiazolidindiony působí zejména snížením inzulinové rezistence a biguanidy působí hlavně snížením tvorby endogenní glukózy v játrech.

Kombinace pioglitazonu a metforminu

V randomizované dvojité zaslepené studii s paralelními skupinami byly hodnoceny kombinované tablety s fixní dávkou pioglitazonu 15 mg/metforminu 850 mg podávané dvakrát denně (N=201), pioglitazon 15 mg podávaný dvakrát denně (N=189) a metformin 850 mg podávaný dvakrát denně (N=210) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se střední výchozí hodnotou HbA1C 9,5 %. Předchozí antidiabetické léčivé přípravky byly vysazeny na 12 týdnů před měřeními výchozí hodnoty. Po 24 týdnech léčby byl primární cílový parametr - střední změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou - 1,83 % ve skupině s kombinovanými tabletami, versus -0,96 % ve skupině s pioglitazonem ($p < 0,0001$) a -0,99 % ve skupině s metforminem ($p < 0,0001$).

Bezpečnostní profil pozorovaný v této studii odrážel známé nežádoucí účinky pozorované u jednotlivých přípravků a nenaznačoval existenci nových bezpečnostních rizik.

Pioglitazon

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

U pacientů s diabetes mellitus 2. typu se vlivem léčby pioglitazonem zlepšily hodnoty glykemie nalačno i po jídle. Zlepšení kontroly glykemie je spojeno se sníženou koncentrací inzulínu nalačno i po jídle. Za účelem stanovení doby, po které dochází k selhání léčby (definované jako přítomnost $HbA1c \geq 8,0\%$ po prvních šesti měsících léčby), bylo prodlouženo trvání klinické studie srovnávající monoterapii pioglitazonem vs. gliklazidem. Ve srovnání s pioglitazonem Kaplan-Meierova analýza prokázala kratší dobu do selhání léčby u pacientů léčených gliklazidem. Po dvou letech byla kontrola glykemie (definovaná jako $HbA1c \geq 8,0\%$) udržena u 69 % pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s 50 % pacientů léčených gliklazidem. Ve dvouleté studii srovnávající kombinované podávání metforminu společně s pioglitazonem nebo gliklazidem byla kontrola glykemie, měřená jako průměrná změna $HbA1c$ od počáteční hodnoty, v prvním roce léčby podobná v obou skupinách. Ve druhém roce bylo zhoršení $HbA1c$ menší u pioglitazonu ve srovnání s gliklazidem.

V placebem kontrolované studii byli pacienti, u kterých přes tříměsíční optimalizační léčbu inzulínem nebylo dosaženo úpravy glykemie, randomizováni po dobu 12 měsíců do skupiny s podáváním pioglitazonu nebo placebo. U pacientů ve skupině s pioglitazonem došlo k redukci $HbA1c$ o 0,45 % ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulínem a ve skupině léčené pioglitazonem byla dávka inzulínu snížena.

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

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

Účinek pioglitazonu (45 mg v monoterapii versus placebo) byl studován v malé 18týdenní studii u diabetiků 2. typu. Podávání pioglitazonu vedlo k signifikantnímu zvýšení tělesné hmotnosti, přičemž množství viscerálního tuku bylo významně sníženo, zatímco objem extraabdominálního tuku vzrostl. Takovéto změny distribuce tělesného tuku při podávání pioglitazonu provázelo zlepšení citlivosti na inzulín. Ve většině klinických studií bylo v porovnání s placebem pozorováno snížení celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvýšení hladiny HDL cholesterolu a malé, ale klinicky nevýznamné zvýšení hladiny LDL cholesterolu. Při srovnání s placebem, metforminem nebo gliklazidem v klinických studiích trvajících až dva roky pioglitazon redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. Ve srovnání s placebem pioglitazon nezvýšil statisticky významně hladinu LDL cholesterolu, zatímco u metforminu a gliklazidu bylo pozorováno její snížení. Ve 20týdenní studii pioglitazon redukoval jak hladinu triglyceridů nalačno, tak zlepšil postprandiální hypertriglyceridemii svým účinkem na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v játrech. Tyto účinky byly nezávislé na účinku pioglitazonu na glykemii a byly statisticky významně odlišné od účinků glibenklamidu.

V klinické studii PROactive, placebem kontrolované studii zaměřené na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby, bylo 5 238 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním randomizováno k přidání pioglitazonu nebo placebo k již podávané antidiabetické a kardiovaskulární terapii po dobu až 3,5 roku. Průměrný věk studijního souboru byl 62

let, průměrné trvání diabetu 9,5 let. Přibližně jedna třetina pacientů byla léčena inzulinem v kombinaci s metforminem a/nebo derivátem sulfonylurey. Kritériem pro zařazení pacientů do studie byl alespoň jeden z následujících nálezů: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, perkutánní srdeční intervence nebo bypass koronární artérie, akutní koronární syndrom, ischemická choroba srdeční nebo obstrukční onemocnění periferních artérií. Téměř polovina pacientů prodělala před vstupem do studie srdeční infarkt a přibližně 20 % pacientů cévní mozkovou příhodu. U přibližně poloviny studijního souboru byla přítomna nejméně dvě vstupní kritéria kardiovaskulárních příhod. Téměř všechny subjekty (95 %) užívaly kardiovaskulární léčivé přípravky (betablokátory, ACE inhibitory, angiotensin II antagonisty, blokátory kalciových kanálů, nitráty, diuretika, aspirin, statiny, fibráty).

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

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižující plazmatické hladiny glukózy nalačno i po jídle. Nestimuluje sekreci inzulinu a nevyvolává tedy hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svalch působí mírné zvýšení citlivosti na inzulin a zlepšuje vychytávání a utilizaci periferní glukózy
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva

Metformin stimuluje tvorbu intracelulárního glykogenu působením na glykogensyntázu. Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifického typu membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykemii. V kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno, že metformin v terapeutických dávkách snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní úpravy glykemie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin (29,8 příhod/1000 pacientoroků) oproti skupině léčené samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientoroků), $p=0,0023$, a oproti kombinovaným skupinám léčeným derivátem sulfonylurey a inzulinem v monoterapii (40,1 příhod/1000 pacientoroků), $p=0,0034$ - významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1000 pacientoroků, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientoroků, $p=0,017$ - významné snížení absolutního rizika celkové mortality: skupina užívající metformin 13,5 příhod/1000 pacientoroků oproti skupině léčené samotnou dietou 20,6 příhod/1000 pacientoroků ($p=0,011$) a oproti kombinovaným skupinám léčeným derivátem sulfonylurey a inzulinem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientoroků ($p=0,021$)
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientoroků, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientoroků ($p=0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pioglitazonem/metforminem u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pioglitazon/metformin

Bioekvivalenční studie se zdravými dobrovolníky ukázaly, že pioglitazon/metformin je bioekvivalentní podávání pioglitazonu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Při podávání pioglitazonu/metforminu zdravým dobrovolníkům nemělo jídlo žádný vliv na AUC a C_{max} pioglitazonu. Nicméně v případě metforminu byla po jídle střední hodnota AUC a C_{max} nižší (13 % a 28 %). Požití jídla zpozdilo T_{max} přibližně o 1,9 hod v případě pioglitazonu a o 0,8 hod v případě metforminu.

V následujícím textu jsou uvedeny farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v přípravku Novapio Plus.

Pioglitazon

Absorpce

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

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

Eliminace

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

Starší osoby

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Metformin

Absorpce

Po podání perorální dávky metforminu je T_{max} dosaženo za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60 %. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20-30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. V obvyklých dávkách metforminu a při běžném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací v ustáleném stavu za 24-48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu (C_{max}) 4 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po podání dávky 850 mg bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální krevní hladina je nižší než maximální plazmatická hladina a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují pravděpodobně sekundární kompartment distribuce. Střední V_d se obvykle pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

Biotransformace

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, z čehož lze usoudit, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny. Při poruše funkce ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Poločas eliminace je proto prodloužen, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinovanými přípravky pioglitazon/metformin nebyly prováděny žádné studie na zvířatech. Následující údaje vycházejí ze studií prováděných se samotným pioglitazonem nebo samotným metforminem.

Pioglitazon

V toxikologických studiích bylo po opakovaném podávání pioglitazonu myším, potkanům, psům a opicím pravidelně pozorováno zvýšení objemu plazmy spojené s hemodilucí, anémií a reverzibilní excentrickou hypertrofií srdce. Kromě toho bylo zjištěno zmnožení tukové tkáně a zvýšení infiltrace. Tyto nálezy byly pozorovány u všech druhů při plazmatických koncentracích čtyřnásobných a nižších, než jakých je dosahováno při dávkách používaných v klinické praxi. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno omezení růstu plodu, které je možno přičíst účinku pioglitazonu na snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulínové rezistence v těhotenství, čímž se snižuje dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu.

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

Tvorba a výskyt močových kamenů s následným podrážděním a hyperplazií byla stanovena jako mechanický základ pro pozorovanou tumorigenní odpověď potkaních samců.

24měsíční studie těchto mechanických příčin u potkaních samců prokázala, že podávání pioglitazonu vede ke zvýšené incidenci hyperplastických změn v močovém měchýři. Okyselení dietou výskyt nádorů významně snižovalo, avšak neeliminovalo jejich výskyt. Výskyt mikrokystalů zhoršil hyperplastickou odpověď, ale nebyl považován za primární příčinu hyperplastických změn. Vliv na lidský organismus, vzhledem k tumorigenní odpovědi u potkaních samců, nelze vyloučit.

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

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

Metformin

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza

Povidon K30

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza

Makrogol 8000

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení 28 a 56 potahovaných tablet v PA/Al/PVC-Al/blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novatin Limited

230, Second floor, Eucharistic Congress Road

Mosta, MST 9039

Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/182/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 11. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 4. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 3. 2025