

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 15 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 88,83 mg λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά δισκία με κυρτά άκρα και με χαραγμένο τον αριθμό '15' στη μία επιφάνεια του δισκίου (διάμετρος δισκίου 7,0 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πιογλιταζόνη ενδείκνυται ως δεύτερης ή τρίτης γραμμής θεραπεία του τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη όπως περιγράφεται πιο κάτω:

ως **μονοθεραπεία**

- σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση για τους οποίους δεν συνιστάται η χορήγηση μετφορμίνης λόγω αντενδείξεων ή μη-ανοχής.

ως **διπλή από του στόματος θεραπεία** σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη, σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- μία σουλφονυλουρία, μόνο σε ενήλικους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μη ανεκτικότητα στη μετφορμίνη ή για τους οποίους η μετφορμίνη αντενδείκνυται, με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μονοθεραπείας με μία σουλφονυλουρία

ως **τριπλή από του στόματος θεραπεία** σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία, σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη διπλή από του στόματος θεραπευτική αγωγή.
- επιπρόσθετα η πιογλιταζόνη ενδείκνυται σε συνδυασμό με ινσουλίνη σε ενήλικους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο με ινσουλίνη για τους οποίους η μετφορμίνη κρίνεται ακατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή δυσανεξίας (βλ. παράγραφο 4.4).

3 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη, οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμούνται για να αξιολογείται η επάρκεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. μείωση της HbA1c). Σε ασθενείς χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση, η πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Λαμβάνοντας υπόψη τους δυνητικούς κινδύνους της παρατεταμένης θεραπείας, οι συνταγογράφοι

γιατροί θα πρέπει να επιβεβαιώνουν σε μεταγενέστερες επισκέψεις ρουτίνας ότι η ευεργετική δράση της πιογλιταζόνης διατηρείται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αγωγή με πιογλιταζόνη μπορεί να ξεκινά με δόσεις των 15 mg ή 30 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά έως 45 mg μία φορά ημερησίως.

Στη συνδυασμένη αγωγή με ινσουλίνη, η ήδη χορηγούμενη δόση ινσουλίνης μπορεί να συνεχισθεί και μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν υπογλυκαιμία, η δόση της ινσουλίνης θα πρέπει να μειωθεί.

Ειδικός πληθυσμός

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Οι γιατροί θα πρέπει να αρχίσουν την αγωγή με τη χαμηλότερη δυνατή δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία, ιδιαίτερα όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης > 4 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πιογλιταζόνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πιογλιταζόνης λαμβάνονται από του στόματος μία φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Η πιογλιταζόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (στάδια I έως IV κατά NYHA),
- ηπατική δυσλειτουργία,
- διαβητική κετοξέωση,
- ενεργό καρκίνο ουροδόχου κύστης ή ιστορικό καρκίνου ουροδόχου κύστης,
- μη διερευνημένη μακροσκοπική αιματοουρία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Η πιογλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να επιδεινώσει ή να επιταχύνει την καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά τη θεραπεία ασθενών που έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. προγενέστερο έμφραγμα μυοκαρδίου ή συμπτωματική στεφανιαία νόσο ή οι ηλικιωμένοι), οι γιατροί θα πρέπει να αρχίσουν με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους ή οιδήματος, ειδικά εκείνοι με μειωμένη καρδιακή λειτουργία.

Περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης όταν αυτή χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους και οιδήματος όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ινσουλίνη. Επειδή η ινσουλίνη και η πιογλιταζόνη έχουν συσχετισθεί με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος. Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικού οιδήματος και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρήση πιογλιταζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2. Η αγωγή με πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακοπεί εάν παρατηρηθεί επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας.

Μια μελέτη έκβασης των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων της πιογλιταζόνης πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας κάτω των 75 ετών και με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο. Πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) προστέθηκε στην υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιοαγγειακή θεραπεία για διάστημα έως 3,5 έτη. Η μελέτη αυτή έδειξε αύξηση των περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας, ωστόσο αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας στη μελέτη αυτή.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Η χρήση συνδυασμού με ινσουλίνη πρέπει να εξεταστεί με προσοχή στους ηλικιωμένους λόγω του αυξανόμενου κινδύνου σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας.

Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους λόγω ηλικίας (ειδικότερα καρκίνος ουροδόχου κύστης, κατάγματα και καρδιακή ανεπάρκεια), η ισορροπία των οφελών και των κινδύνων πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής στους ηλικιωμένους.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης

Σε μετα-ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών αναφέρθηκαν πιο συχνά περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης στην ομάδα ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη (19 περιπτώσεις από 12.506 ασθενείς, 0,15%) έναντι της ομάδας ελέγχου (7 περιπτώσεις από 10.212 ασθενείς, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, P = 0,029). Μετά την εξαίρεση των ασθενών στους οποίους η έκθεση στο φάρμακο ήταν μικρότερη από ένα έτος κατά το χρόνο της διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, υπήρχαν 7 περιπτώσεις (0,06%) στην ομάδα της πιογλιταζόνης και 2 περιπτώσεις (0,02%) στην ομάδα ελέγχου. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν επίσης μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με πιογλιταζόνη και ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για μεγαλύτερη διάρκεια και με υψηλότερη αθροιστική δόση. Ενδεχόμενος κίνδυνος μετά από βραχυχρόνια θεραπεία δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστης πρέπει να αξιολογηθούν πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη (οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, την έκθεση σε κάποιο επαγγελματικό παράγοντα ή παράγοντα χημειοθεραπείας π.χ. κυκλοφωσφαμίδια ή προηγούμενη αγωγή με ακτινοβολία στην πυελική περιοχή). Οποιαδήποτε μακροσκοπική αιματοουρία πρέπει να διερευνηθεί πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν να ζητήσουν άμεσα τη βοήθεια του γιατρού τους εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής παρουσιάσουν μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επείγουσα ανάγκη ούρησης.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας από την εμπειρία κατά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στους ασθενείς υπό αγωγή με πιογλιταζόνη. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη σε όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας ($ALT > 2,5$ φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) ή σε ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη ηπατικής πάθησης.

Μετά την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε περιοδικά χρονικά διαστήματα με βάση την κλινική εκτίμηση. Εάν τα επίπεδα της ALT αυξηθούν στο τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεξετασθούν το συντομότερο δυνατό. Εάν τα επίπεδα της ALT παραμένουν > 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η αγωγή με πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, που μπορεί να περιλαμβάνει μη-ερμηνεύσιμη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία και/ή σκουρόχρωμα ούρα, θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετρήσεις των ηπατικών ενζύμων. Η απόφαση σχετικά με τη συνέχιση της αγωγής με πιογλιταζόνη στο συγκεκριμένο ασθενή θα πρέπει να καθοδηγείται από την κρίση του γιατρού ενόσω εκκρεμούν τα εργαστηριακά ευρήματα. Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, η χορήγηση του φαρμακευτικού ιδιοσκεύασματος θα πρέπει να διακόπτεται.

Αύξηση σωματικού βάρους

Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκαν ενδείξεις δοσο-εξαρτώμενης αύξησης βάρους, η οποία μπορεί να οφείλεται σε συσσώρευση λίπους και σε μερικές περιπτώσεις να σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Σε κάποιες περιπτώσεις η αύξηση βάρους μπορεί να είναι σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας, επομένως το σωματικό βάρος των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Ο έλεγχος της διατροφής αποτελεί μέρος της θεραπείας του διαβήτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να ακολουθούν αυστηρά μία διατροφή ελεγχόμενων θερμίδων.

Αιματολογία

Μία μικρή ελάττωση της μέσης αιμοσφαιρίνης (σχετική μείωση 4%) και του αιματοκρίτη (σχετική μείωση 4,1%) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, λόγω αιμοαραιώσεως. Παρόμοιες μεταβολές έχουν παρατηρηθεί με μετφορμίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 3 - 4% και του αιματοκρίτη 3,6 - 4,1%) και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς υπό αγωγή με σουλφονυλουρία και ινσουλίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 1 - 2% και του αιματοκρίτη 1 - 3,2%) στις ελεγχόμενες συγκριτικές κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη.

Υπογλυκαιμία

Ως συνεπεία της αυξανόμενης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, οι ασθενείς σε από του στόματος θεραπεία διπλού ή τριπλού συνδυασμού μαζί με μια σουλφονυλουρία ή σε διπλή θεραπεία με ινσουλίνη που λαμβάνουν και πιογλιταζόνη ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης δοσο-εξαρτώμενης υπογλυκαιμίας, και έτσι να καταστεί αναγκαία η μείωση της δόσης της σουλφονυλουρίας ή της ινσουλίνης.

Οφθαλμικές διαταραχές

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφορές νέων ή επιδείνωσης προηγούμενων περιστατικών

διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με ελάττωση της οπτικής οξύτητας έχουν παρατηρηθεί με τη χορήγηση θειαζολιδινεδιονών, συμπεριλαμβανομένης της πιογλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν έχει επιβεβαιωθεί άμεση συσχέτιση της πιογλιταζόνης και της εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά οι γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την ενδεχόμενη εμφάνιση οιδήματος της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς που αναφέρουν διαταραχές στην οπτική οξύτητα και επομένως συνιστάται ειδική οφθαλμολογική εξέταση.

Άλλες

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικών με κατάγματα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές τυφλές κλινικές μελέτες σε περισσότερες από 8100 γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7400 γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικές θεραπείες, συνολικής διάρκειας έως και 3,5 έτη, παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση καταγμάτων.

Κατάγματα παρατηρήθηκαν σε 2,6% των γυναικών που έλαβαν πιογλιταζόνη έναντι 1,7% των γυναικών που έλαβαν συγκριτικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%). Η επίπτωση των καταγμάτων υπολογίστηκε ότι ήταν 1,9 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη σε γυναίκες υπό αγωγή με πιογλιταζόνη και 1,1 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη σε γυναίκες υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Ο παρατηρηθείς επιπλέον κίνδυνος καταγμάτων για τις γυναίκες σε αυτό το σύνολο δεδομένων της πιογλιταζόνης είναι επομένως 0,8 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη.

Στην μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου PROactive που διήρκησε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 (5,1%, 1,0 κάταγμα ανά 100 ανθρωποέτη) υπό αγωγή με πιογλιταζόνη ανέφεραν κατάγματα ενώ 23 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 905 υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο ανέφεραν κατάγματα (2,5%, 0,5 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%).

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει παρόμοια αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και σε άνδρες και σε γυναίκες.

Ο κίνδυνος καταγμάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών με πιογλιταζόνη.

Ως συνέπεια της ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης, η θεραπεία με πιογλιταζόνη σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να επιφέρει επανάληψη της ωορρηξίας. Αυτές οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε κίνδυνο εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εγκυμοσύνης και εάν η ασθενής επιθυμεί εγκυμοσύνη ή εάν προκύψει εγκυμοσύνη, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.6).

Η πιογλιταζόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη) του κυτοχρώματος P450 2C8. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η προσαρμογή της δόσης της πιογλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι αλλαγές στην θεραπεία του διαβήτη θα πρέπει να εξετάζονται (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα δισκία Paglitaz περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη επομένως δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές όπως η δυσανεξία της γαλακτόζης, η ανεπάρκεια της λακτάσης ή η δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της

φαινοπροκουμόνης και της μετφορμίνης. Η συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με σουλφονουλορίες δεν φαίνεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σουλφονουλορίας.

Μελέτες σε ανθρώπους υποδηλώνουν μη επαγωγή του κύριου επαγωγίμου κυτοχρώματος P450, 1A, 2C8/9 και 3A4. Οι *in vitro* μελέτες δεν έχουν παρουσιάσει καμία ένδειξη αναστολής οποιουδήποτε υποτύπου του κυτοχρώματος P450. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα αυτά, όπως π.χ. από του στόματος αντισυλληπτικά, κυκλοσπορίνη, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και αναστολείς της HMGCoA ρεδοουκτάσης.

Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (έναν αναστολέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι έχει σαν αποτέλεσμα την 3πλάσια αύξηση της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με γεμφιπροζίλη ίσως είναι αναγκαία η μείωση στη δόση της πιογλιταζόνης, επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο μιας αύξησης των δοσο-εξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4). Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι επιφέρει μια μείωση κατά 54% της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη ίσως είναι αναγκαία η αύξηση της δόσης της πιογλιταζόνης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της πιογλιταζόνης σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου παρατηρήθηκε στις μελέτες χορήγησης της πιογλιταζόνης σε ζώα. Αυτό αποδόθηκε στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας καθώς και της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμο για την ανάπτυξη του εμβρύου. Η σημασία αυτού του μηχανισμού στους ανθρώπους δεν έχει εξακριβωθεί και επομένως, η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση.

Θηλασμός

Έχει αποδειχθεί ότι η πιογλιταζόνη ανιχνεύεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η πιογλιταζόνη αποβάλλεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Επομένως, η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας σε ζώα δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρι, στη γονιμοποίηση ή στο δείκτη γονιμότητας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο οι ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική διαταραχή πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό (> 0,5%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo) καθώς και περισσότερο από μία μεμονωμένη αναφορά σε ασθενείς που έλαβαν πιογλιταζόνη σε διπλές-τυφλές μελέτες δίδονται παρακάτω σύμφωνα με τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA, ανά οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες αναφέρονται ως:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

- Πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά επίπτωσης και σοβαρότητας.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της πιογλιταζόνης ανά θεραπευτική αγωγή				
	Μονο-θεραπεία	Συνδυασμός			
		με μετφορμίνη	με σουλφονυ-λουρία	με μετφορμίνη και σουλφονυ-λουρία	με ινσουλίνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις					
λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
βρογχίτιδα					συχνή
παραρρινο-κολπίτιδα	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					
αναιμία		συχνή			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					
υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις ¹	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης					
υπογλυκαιμία			όχι συχνή	πολύ συχνή	συχνή
όρεξη αυξημένη			όχι συχνή		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					
υπαισθησία	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
κεφαλαλγία		συχνή	όχι συχνή		
ζάλη			συχνή		
αϋπνία	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Οφθαλμικές διαταραχές					
οπτική διαταραχή ²	συχνή	συχνή	όχι συχνή		
οίδημα της ωχράς κηλίδας ³	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου					
ίλιγγος			όχι συχνή		

Καρδιακές διαταραχές					
καρδιακή ανεπάρκεια ⁴					συχνή
Νεοπλάσματα καλοήγη,κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)					
καρκίνος ουροδόχου κύστης	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					
δύσπνοια					συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού					
μετεωρισμός		όχι συχνή	συχνή		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					
εφίδρωση			όχι συχνή		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					
κάταγμα οστού ⁵	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
αρθραλγία		συχνή		συχνή	συχνή
οσφυαλγία					συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					
αιματουρία		συχνή			
γλυκοζουρία			όχι συχνή		
πρωτεϊνουρία			όχι συχνή		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					
στυτική δυσλειτουργία		συχνή			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης					
οίδημα					πολύ συχνή
κόπωση			όχι συχνή		
Παρακλινικές εξετάσεις					
σωματικό βάρος αυξημένο ⁶	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή

κρεατινο- φωσφοκινάση αίματος αυξημένη				συχνή	
γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη			όχι συχνή		
Αμινοτρανσφε- ράση της αλανίνης αυξημένη ⁷	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

¹ Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε πιογλιταζόνη. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, και κνίδωση.

² Οπτική διαταραχή έχει αναφερθεί κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συσχετίζεται με μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης αίματος λόγω προσωρινής μεταβολής στη θολερότητα και στο δείκτη διάθλασης των οπτικών φακών όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες υπογλυκαιμικές θεραπείες.

³ Οίδημα έχει αναφερθεί σε ποσοστό 6 - 9% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πιογλιταζόνη για περισσότερο από ένα έτος σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Τα ποσοστά εμφάνισης οιδήματος για τις συγκριτικές ομάδες (σουλφονυλουρία, μετφορμίνη) ήταν 2 - 5%. Οι αναφορές εμφάνισης οιδήματος ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν απαιτούσαν τη διακοπή της αγωγής.

⁴ Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες το ποσοστό εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας με πιογλιταζόνη, ήταν παρόμοιο όπως και στις θεραπευτικές ομάδες με εικονικό φάρμακο (placebo), μετφορμίνη και σουλφονυλουρία, αυξήθηκε όμως όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία με ινσουλίνη. Σε μια μελέτη έκβασης ασθενών με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 1,6% υψηλότερη με πιογλιταζόνη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο (placebo), όταν αυτά προστέθηκαν σε θεραπεία που περιελάμβανε ινσουλίνη. Εντούτοις, αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας σε αυτήν τη μελέτη. Σε αυτήν τη μελέτη με ασθενείς που ελάμβαναν πιογλιταζόνη και ινσουλίνη, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, σε σύγκριση με ό,τι στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (9,7% έναντι 4,0%). Στους ασθενείς υπό ινσουλίνη χωρίς πιογλιταζόνη, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 8,2% στους ασθενείς ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 4,0% στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης έχει αναφερθεί καρδιακή ανεπάρκεια, και είναι πιο συχνή όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.

⁵ Μία συγκεντρωτική ανάλυση διεξήχθη στις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με κατάγματα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με συγκριτικό φάρμακο, διπλές τυφλές μελέτες σε περισσότερους από 8100 ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7400 ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο για διάστημα διάρκειας έως και 3,5 έτη. Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (2,6%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,7%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%).

Στην μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου PROactive που διήρκησε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 υπό αγωγή με πιογλιταζόνη (5,1%) ανέφεραν κατάγματα ενώ 23 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 905 υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο ανέφεραν κατάγματα (2,5%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%).

⁶ Σε κλινικές μελέτες συγκριτικές με άλλες δραστικές ουσίες η μέση αύξηση του σωματικού βάρους, με πιογλιταζόνη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ήταν 2 - 3 kg σε διάρκεια ενός έτους. Παρόμοια αύξηση έχει παρατηρηθεί στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν σουλφονυλουρία ως συγκριτικό φάρμακο. Σε μελέτες συνδυασμένης αγωγής πιογλιταζόνης προστιθέμενης σε μετφορμίνη

παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους σε διάρκεια ενός έτους κατά 1,5 kg και προστιθέμενης σε μία σουλφονυλουρία κατά 2,8 kg. Στις ομάδες ασθενών που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,3 kg με την προσθήκη μίας σουλφονυλουρίας σε μετφορμίνη και μία μέση μείωση του σωματικού βάρους κατά 1,0 kg με την προσθήκη μετφορμίνης σε σουλφονυλουρία.

⁷ Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT μεγαλύτερες του τριπλάσιου του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου (placebo) αλλά μικρότερη από τη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις ομάδες που έλαβαν μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία ως συγκριτικό φάρμακο. Η μέση τιμή των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων μειώθηκε με αγωγή με πιογλιταζόνη. Σπάνια περιστατικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αν και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μοιραία έκβαση, η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς έλαβαν δόσεις πιογλιταζόνης υψηλότερες από την ανώτερη συνιστώμενη δόση των 45 mg ημερησίως. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση η οποία έχει αναφερθεί 120 mg/ημερησίως για τέσσερις ημέρες και κατόπιν 180 mg/ημερησίως για επτά ημέρες, δεν έχει συσχετισθεί με οποιοδήποτε σύμπτωμα.

Υπογλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί στη συνδυασμένη χορήγηση με σουλφονυλουρίες ή ινσουλίνη.

Αντιμετώπιση

Συμπτωματική αντιμετώπιση και γενικά υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στο διαβήτη, για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, εκτός ινσουλίνης, κωδικός ATC: A10BG03.

Μηχανισμός δράσης

Οι δράσεις της πιογλιταζόνης μπορεί να εμφανίζονται μέσω της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η πιογλιταζόνη φαίνεται ότι δρα μέσω της ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων (ενεργοποιημένος γάμμα υποδοχέας του πολλαπλασιαστή της περοξειζόμης) η οποία οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία των κυττάρων του ήπατος, του λιπώδους ιστού και του μυοσκελετικού συστήματος σε ζώα. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη έχει δείχθει ότι μειώνει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης και αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο γλυκαιμικός έλεγχος σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά βελτιώνεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίζεται με μία μείωση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας και μετά από τη λήψη γεύματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια κλινική μελέτη της πιογλιταζόνης έναντι της γλικλαζίδης ως μονοθεραπεία παρατάθηκε στα δύο έτη με σκοπό την αξιολόγηση του χρόνου αποτυχίας της θεραπείας (ορίζεται ως εμφάνιση τιμής $HbA1c \geq 8,0\%$ μετά από έξι μήνες θεραπευτικής αγωγής). Η ανάλυση Kaplan-Meier έδειξε συντομότερο χρονικό διάστημα ως την αποτυχία της θεραπείας κατά τη μονοθεραπεία με γλικλαζίδη, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πιογλιταζόνη. Μετά τα δύο έτη, ο γλυκαιμικός έλεγχος (οριζόμενος ως $HbA1c < 8,0\%$) διατηρήθηκε στο 69% των ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη, συγκριτικά με το 50% των ασθενών που έλαβαν γλικλαζίδη. Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής πιογλιταζόνης με προσθήκη μετφορμίνης έναντι γλικλαζίδης με προσθήκη μετφορμίνης, ο γλυκαιμικός έλεγχος υπολογιζόμενος ως η μέση μεταβολή από την τιμή της $HbA1c$ κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας μετά από ένα έτος. Το ποσοστό επιδείνωσης της $HbA1c$ κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους ήταν μικρότερο στην ομάδα της πιογλιταζόνης συγκριτικά με την ομάδα της γλικλαζίδης.

Σε μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), ασθενείς που παρά την τρίμηνη περίοδο βελτιστοποίησης της αγωγής με ινσουλίνη είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) για 12 μήνες. Οι ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη είχαν μια μέση μείωση $HbA1c$ 0,45% έναντι εκείνων που συνέχισαν να λαμβάνουν μόνο ινσουλίνη, καθώς επίσης και μείωση της δόσης της ινσουλίνης στην ομάδα που λάμβανε πιογλιταζόνη.

Η ανάλυση HOMA δείχνει ότι η πιογλιταζόνη βελτιώνει τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων καθώς και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Κλινικές μελέτες διάρκειας δύο ετών έδειξαν τη διατήρηση αυτών των επιδράσεων.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας ενός έτους, η πιογλιταζόνη έδειξε σταθερή μείωση στατιστικά σημαντική του κλάσματος αλβουμίνης/κρεατινίνης συγκριτικά με την αρχική τιμή.

Η επίδραση της πιογλιταζόνης (45 mg ως μονοθεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου) μελετήθηκε σε μία μικρή μελέτη διάρκειας 18-εβδομάδων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους. Η εναπόθεση λίπους στη σπλαχνική περιοχή μειώθηκε σημαντικά, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της εναπόθεσης λίπους στην υποδόρια (έξω-κοιλιακή) περιοχή. Παρόμοιες μεταβολές στην κατανομή λίπους στο σώμα με πιογλιταζόνη συνοδεύονται με ενίσχυση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί ελαττωμένα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυξημένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με μικρές, αλλά όχι κλινικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως δύο ετών, η πιογλιταζόνη μείωσε τα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, και αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τη μετφορμίνη ή τη γλικλαζίδη. Η πιογλιταζόνη δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ μειώσεις παρατηρήθηκαν με τη μετφορμίνη και τη γλικλαζίδη. Σε μελέτη διάρκειας 20-εβδομάδων στην οποία μειώθηκαν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, η πιογλιταζόνη μείωσε και την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία επιδρώντας στην απορρόφηση και στην ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα της επίδρασης της πιογλιταζόνης στη γλυκαιμία και διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τα αντίστοιχα της γλιβενκλαμίδης.

Στην PROactive, μια κλινική μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, 5238 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα στην ήδη υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιαγγειακή θεραπεία, για διάστημα έως 3,5 έτη. Ο πληθυσμός της μελέτης είχε μέσο όρο ηλικίας τα 62 έτη. Ο μέσος όρος διάρκειας του διαβήτη ήταν 9,5 έτη. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών ελάμβαναν ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή σουλφονουλουρία. Για να εισαχθούν οι ασθενείς στη μελέτη θα έπρεπε να είχαν υποβληθεί ή υποστεί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, διαδερμική καρδιακή παρέμβαση ή στεφανιαίο αρτηριακό παρακαμπτήριο μόσχευμα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στεφανιαία αρτηριακή νόσο ή περιφερική

αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν ένα προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και περίπου 20% είχαν υποστεί εγκεφαλικό. Περίπου ο μισός πληθυσμός της μελέτης είχε τουλάχιστον δύο από τα καρδιαγγειακά κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (95%) ελάμβαναν φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα για καρδιαγγειακή νόσο (βήτα αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, διουρητικά, ασπιρίνη, στατίνες, φιμπράτες).

Παρόλο που η μελέτη απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο, το οποίο περιλάμβανε το σύνολο των παρακάτω θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σοβαρό ακρωτηριασμό κάτω άκρων, επαναγγείωση στεφανιαίων και επαναγγείωση των κάτω άκρων, τα αποτελέσματα της όμως αποδεικνύουν ότι η χρήση της πιογλιταζόνης δεν σχετίζεται με καρδιαγγειακές μακροπρόθεσμες ανησυχίες. Παρόλα αυτά, η επίπτωση οιδήματος, αύξησης βάρους και καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακή ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με πιογλιταζόνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η πιογλιταζόνη απορροφάται ταχύτατα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της αμετάβλητης πιογλιταζόνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγησή της. Αναλογικές αυξήσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν με δόσεις εντός του εύρους 2 – 60 mg. Κατάσταση σταθεροποιημένης συγκέντρωσης επιτυγχάνεται μετά από 4-7 ημέρες χορήγησης. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ουσίας ή των μεταβολιτών της. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 80%.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής έχει εκτιμηθεί ότι είναι 0,25 l/kg στους ανθρώπους.

Η πιογλιταζόνη καθώς και οι δραστικοί μεταβολίτες αυτής δεσμεύονται ευρέως από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%).

Βιομετασχηματισμός

Η πιογλιταζόνη υπόκειται σε σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό μέσω υδροξυλίωσης των αλειφατικών μεθυλενικών ομάδων αυτής. Αυτό γίνεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 2C8 όμως και άλλοι ισότυποι ίσως εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Τρεις από τους έξι γνωστούς μεταβολίτες είναι δραστικοί (M-II, M-III, και M-IV). Λαμβανομένης υπόψη της δραστηριότητας, της συγκέντρωσης πλάσματος και της πρωτεϊνικής τους δέσμησης, η πιογλιταζόνη και ο μεταβολίτης αυτής M-III συνεισφέρουν ισοδύναμα στην αποτελεσματικότητα. Βάση των ίδιων μετρήσεων ο μεταβολίτης M-IV συνεισφέρει τριπλάσια στην αποτελεσματικότητα από ότι η πιογλιταζόνη, ενώ η σχετική αποτελεσματικότητα του μεταβολίτη M-II είναι ελάχιστη.

Σε *in vitro* μελέτες δεν έχει σημειωθεί καμία ένδειξη ότι η πιογλιταζόνη αναστέλλει οποιοδήποτε ισότυπο του κυτοχρώματος P450. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει επαγωγή των κύριων επαγωγίμων ισοενζύμων του P450, 1A, 2C8/9 και 3A4.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της φαινοπροκουμόνης και της μετφορμίνης. Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (ένας

αναστολέας του κυτοχρώματος P450 2C8) ή με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι αυξάνει ή μειώνει, αντίστοιχα, τη συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η ραδιοσημασμένη πιογλιταζόνη μετά την από του στόματος χορήγησή της στον άνθρωπο, ανιχνεύθηκε κυρίως στα κόπρανα (σε ποσοστό 55%) και σε μικρότερη ποσότητα στα ούρα (σε ποσοστό 45%). Στα ζώα, μόνο μια μικρή ποσότητα αμετάβλητης πιογλιταζόνης ανιχνεύθηκε στα ούρα ή στα κόπρανα. Στον άνθρωπο η μέση ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα της αμετάβλητης πιογλιταζόνης είναι 5 έως 6 ώρες και για το σύνολο των ενεργών μεταβολιτών 16 έως 23 ώρες.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοιες στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών όπως και στους νεότερους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πιογλιταζόνης και των μεταβολιτών της είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά με παρόμοια κάθαρση της μητρικής ουσίας μετά την από του στόματος χορήγηση. Επομένως η συγκέντρωση ελεύθερης (μη δεσμευμένης) πιογλιταζόνης παραμένει αμετάβλητη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνολική συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα παραμένει αμετάβλητη, αλλά με αυξημένο όγκο κατανομής. Επομένως μειώνεται η ενδογενής κάθαρση, συνοδευόμενη με μεγαλύτερο μη δεσμευμένο κλάσμα πιογλιταζόνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες, η αύξηση του όγκου κατανομής στο πλάσμα με αιμοαραίωση, αναιμία, και αναστρέψιμη έκκεντρη καρδιακή υπερτροφία ήταν σταθερά εμφανείς μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους, κύνες, και πιθήκους. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν αυξημένη εναπόθεση λίπους και λιπώδης διήθηση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν στα ζώα σε συγκεντρώσεις πλάσματος ≤ 4 φορές της κλινικής έκθεσης. Στις μελέτες σε ζώα με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας καθώς και στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα του μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμη για την ανάπτυξη του εμβρύου.

Η πιογλιταζόνη στερείται δυνητικής γονιδιακής τοξικότητας στο σύνολο των *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών γονιδιακής τοξικότητας. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας (σε αρσενικούς και σε θηλυκούς) και όγκων (σε αρσενικούς) του επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως παρατηρήθηκε σε αρουραίους μετά από χορήγηση πιογλιταζόνης για χρονικό διάστημα έως 2 έτη.

Ο σχηματισμός και η παρουσία ουρόλιθων με συνεπακόλουθη φλεγμονή και υπερπλασία θεωρήθηκαν δεδομένα σε μηχανιστική βάση για την παρατηρηθείσα ανάπτυξη όγκων σε έναν αρσενικό αρουραίο. Μια μηχανιστική μελέτη 24-μηνών σε αρσενικούς αρουραίους κατέδειξε ότι η χορήγηση πιογλιταζόνης οδήγησε σε αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης υπερπλαστικών αλλαγών στην κύστη. Η διαιτητική οξύνιση μείωσε σημαντικά αλλά δεν ανέστειλε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Η παρουσία μικροκρυστάλλων επιδείνωσε την υπερπλαστική απόκριση αλλά δεν θεωρήθηκε η αρχική αιτία των υπερπλαστικών αλλαγών. Η σημασία για τους ανθρώπους των ογκογενετικών ευρημάτων στον αρσενικό αρουραίο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη όγκων σε ποντικούς και των δύο φύλων. Δεν παρατηρήθηκε υπερπλασία της ουροδόχου κύστεως σε κύνες ή πιθήκους μετά την αγωγή με πιογλιταζόνη για χρονικό διάστημα έως 12 μήνες.

Σε ένα μοντέλο σε ζώα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με δύο άλλες θειαζολιδινεδιόνες προκάλεσε αύξηση της έκτασης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η αιτιολογική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν έχει εξακριβωθεί.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου (ΑΠΚ): καμία περιβαλλοντική επίδραση δεν αναμένεται από την κλινική χρήση της πιογλιταζόνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό (E572)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (φύλλο OPA/Al/PVC-Al): 14, 28, 30, 56, 60, 90 και 98 δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 Δισκία: EU/1/11/721/001
28 Δισκία: EU/1/11/721/002
30 Δισκία: EU/1/11/721/003
56 Δισκία: EU/1/11/721/004
60 Δισκία: EU/1/11/721/005

90 Δισκία: EU/1/11/721/006

98 Δισκία: EU/1/11/721/007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 30 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 176,46 mg λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά δισκία με κυρτά άκρα (διάμετρος δισκίου 8,0 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πιογλιταζόνη ενδείκνυται ως δεύτερης ή τρίτης γραμμής θεραπεία του τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη όπως περιγράφεται πιο κάτω:

ως **μονοθεραπεία**

- σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση για τους οποίους δεν συνιστάται η χορήγηση μετφορμίνης λόγω αντενδείξεων ή μη-ανοχής.

ως **διπλή από του στόματος θεραπεία** σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη, σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- μία σουλφονυλουρία, μόνο σε ενήλικους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μη ανεκτικότητα στη μετφορμίνη ή για τους οποίους η μετφορμίνη αντενδείκνυται, με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μονοθεραπείας με μία σουλφονυλουρία

ως **τριπλή από του στόματος θεραπεία** σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία, σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη διπλή από του στόματος θεραπευτική αγωγή.
- επιπρόσθετα η πιογλιταζόνη ενδείκνυται σε συνδυασμό με ινσουλίνη σε ενήλικους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο με ινσουλίνη για τους οποίους η μετφορμίνη κρίνεται ακατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή δυσανεξίας (βλ. παράγραφο 4.4).

3 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη, οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμούνται για να αξιολογείται η επάρκεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. μείωση της HbA1c). Σε ασθενείς χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση, η πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Λαμβάνοντας υπόψη τους δυνητικούς κινδύνους της παρατεταμένης θεραπείας, οι συνταγογράφοι

γιατροί θα πρέπει να επιβεβαιώνουν σε μεταγενέστερες επισκέψεις ρουτίνας ότι η ευεργετική δράση της πιογλιταζόνης διατηρείται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αγωγή με πιογλιταζόνη μπορεί να ξεκινά με δόσεις των 15 mg ή 30 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά έως 45 mg μία φορά ημερησίως.

Στη συνδυασμένη αγωγή με ινσουλίνη, η ήδη χορηγούμενη δόση ινσουλίνης μπορεί να συνεχισθεί και μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν υπογλυκαιμία, η δόση της ινσουλίνης θα πρέπει να μειωθεί.

Ειδικός πληθυσμός

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Οι γιατροί θα πρέπει να αρχίσουν την αγωγή με τη χαμηλότερη δυνατή δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία, ιδιαίτερα όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης > 4 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πιογλιταζόνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πιογλιταζόνης λαμβάνονται από του στόματος μία φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Η πιογλιταζόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (στάδια I έως IV κατά NYHA),
- ηπατική δυσλειτουργία,
- διαβητική κετοξέωση,
- ενεργό καρκίνο ουροδόχου κύστης ή ιστορικό καρκίνου ουροδόχου κύστης,
- μη διερευνημένη μακροσκοπική αιματοουρία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Η πιογλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να επιδεινώσει ή να επιταχύνει την καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά τη θεραπεία ασθενών που έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. προγενέστερο έμφραγμα μυοκαρδίου ή συμπτωματική στεφανιαία νόσο ή οι ηλικιωμένοι), οι γιατροί θα πρέπει να αρχίσουν με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους ή οιδήματος, ειδικά εκείνοι με μειωμένη καρδιακή λειτουργία.

Περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί, μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης όταν αυτή χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους και οιδήματος όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ινσουλίνη. Επειδή η ινσουλίνη και η πιογλιταζόνη έχουν συσχετισθεί με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος. Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικού οιδήματος και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρήση πιογλιταζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2. Η αγωγή με πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακοπεί εάν παρατηρηθεί επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας.

Μια μελέτη έκβασης των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων της πιογλιταζόνης πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας κάτω των 75 ετών και με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο. Πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) προστέθηκε στην υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιοαγγειακή θεραπεία, για διάστημα έως 3,5 έτη. Η μελέτη αυτή έδειξε αύξηση των περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας, ωστόσο αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας στη μελέτη αυτή.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Η χρήση συνδυασμού με ινσουλίνη πρέπει να εξεταστεί με προσοχή στους ηλικιωμένους λόγω του αυξανόμενου κινδύνου σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας.

Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους λόγω ηλικίας (ειδικότερα καρκίνος ουροδόχου κύστης, κατάγματα και καρδιακή ανεπάρκεια), η ισορροπία των οφελών και των κινδύνων πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής στους ηλικιωμένους.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης

Σε μετα-ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών αναφέρθηκαν πιο συχνά περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης στην ομάδα ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη (19 περιπτώσεις από 12.506 ασθενείς, 0,15%) έναντι της ομάδας ελέγχου (7 περιπτώσεις από 10.212 ασθενείς, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, P = 0,029). Μετά την εξαίρεση των ασθενών στους οποίους η έκθεση στο φάρμακο ήταν μικρότερη από ένα έτος κατά το χρόνο της διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, υπήρχαν 7 περιπτώσεις (0,06%) στην ομάδα της πιογλιταζόνης και 2 περιπτώσεις (0,02%) στην ομάδα ελέγχου. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν επίσης μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με πιογλιταζόνη και ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για μεγαλύτερη διάρκεια και με υψηλότερη αθροιστική δόση. Ενδεχόμενος κίνδυνος μετά από βραχυχρόνια θεραπεία δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστης πρέπει να αξιολογηθούν πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη (οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, την έκθεση σε κάποιο επαγγελματικό παράγοντα ή παράγοντα χημειοθεραπείας π.χ. κυκλοφωσφαμίδια ή προηγούμενη αγωγή με ακτινοβολία στην πυελική περιοχή). Οποιαδήποτε μακροσκοπική αιματοουρία πρέπει να διερευνηθεί πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν να ζητήσουν άμεσα τη βοήθεια του γιατρού τους εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής παρουσιάσουν μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επείγουσα ανάγκη ούρησης.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας από την εμπειρία κατά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στους ασθενείς υπό αγωγή με πιογλιταζόνη. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη σε όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας ($ALT > 2,5$ φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) ή σε ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη ηπατικής πάθησης.

Μετά την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε περιοδικά χρονικά διαστήματα με βάση την κλινική εκτίμηση. Εάν τα επίπεδα της ALT αυξηθούν στο τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεξετασθούν το συντομότερο δυνατό. Εάν τα επίπεδα της ALT παραμένουν > 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η αγωγή με πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, που μπορεί να περιλαμβάνει μη-ερμηνεύσιμη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία και/ή σκουρόχρωμα ούρα, θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετρήσεις των ηπατικών ενζύμων. Η απόφαση σχετικά με τη συνέχιση της αγωγής με πιογλιταζόνη στο συγκεκριμένο ασθενή θα πρέπει να καθοδηγείται από την κρίση του ιατρού ενόσω εκκρεμούν τα εργαστηριακά ευρήματα. Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, η χορήγηση του φαρμακευτικού ιδιοσκεύασματος θα πρέπει να διακόπτεται.

Αύξηση σωματικού βάρους

Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκαν ενδείξεις δοσο-εξαρτώμενης αύξησης βάρους, η οποία μπορεί να οφείλεται σε συσσώρευση λίπους και σε μερικές περιπτώσεις να σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Σε κάποιες περιπτώσεις η αύξηση βάρους μπορεί να είναι σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας, επομένως το σωματικό βάρος των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Ο έλεγχος της διατροφής αποτελεί μέρος της θεραπείας του διαβήτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να ακολουθούν αυστηρά μία διατροφή ελεγχόμενων θερμίδων.

Αιματολογία

Μία μικρή ελάττωση της μέσης αιμοσφαιρίνης (σχετική μείωση 4%) και του αιματοκρίτη (σχετική μείωση 4,1%) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, λόγω αιμοαραιώσεως. Παρόμοιες μεταβολές έχουν παρατηρηθεί με μετφορμίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 3 - 4% και του αιματοκρίτη 3,6 - 4,1%) και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς υπό αγωγή με σουλφονυλουρία και ινσουλίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 1 - 2% και του αιματοκρίτη 1 - 3,2%) στις ελεγχόμενες συγκριτικές κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη.

Υπογλυκαιμία

Ως συνεπεία της αυξανόμενης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, οι ασθενείς σε από του στόματος θεραπεία διπλού ή τριπλού συνδυασμού μαζί με μια σουλφονυλουρία ή σε διπλή θεραπεία με ινσουλίνη που λαμβάνουν και πιογλιταζόνη ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης δοσο-εξαρτώμενης υπογλυκαιμίας, και έτσι να καταστεί αναγκαία η μείωση της δόσης της σουλφονυλουρίας ή της ινσουλίνης.

Οφθαλμικές διαταραχές

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφορές νέων ή επιδείνωσης προηγούμενων περιστατικών

διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με ελάττωση της οπτικής οξύτητας έχουν παρατηρηθεί με τη χορήγηση θειαζολιδινεδιονών, συμπεριλαμβανομένης της πιογλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν έχει επιβεβαιωθεί άμεση συσχέτιση της πιογλιταζόνης και της εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά οι γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την ενδεχόμενη εμφάνιση οιδήματος της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς που αναφέρουν διαταραχές στην οπτική οξύτητα και επομένως συνιστάται ειδική οφθαλμολογική εξέταση.

Άλλες

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικών με κατάγματα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές τυφλές κλινικές μελέτες σε περισσότερες από 8100 γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7400 γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικές θεραπείες, συνολικής διάρκειας έως και 3,5 έτη, παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση καταγμάτων.

Κατάγματα παρατηρήθηκαν σε 2,6% των γυναικών που έλαβαν πιογλιταζόνη έναντι 1,7% των γυναικών που έλαβαν συγκριτικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%). Η επίπτωση των καταγμάτων υπολογίστηκε ότι ήταν 1,9 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη σε γυναίκες υπό αγωγή με πιογλιταζόνη και 1,1 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη σε γυναίκες υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Ο παρατηρηθείς επιπλέον κίνδυνος καταγμάτων για τις γυναίκες σε αυτό το σύνολο δεδομένων της πιογλιταζόνης είναι επομένως 0,8 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη.

Στην μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου PROactive που διήρκησε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 (5,1%, 1,0 κάταγμα ανά 100 ανθρωποέτη) υπό αγωγή με πιογλιταζόνη ανέφεραν κατάγματα ενώ 23 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 905 υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο ανέφεραν κατάγματα (2,5%, 0,5 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%).

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει παρόμοια αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και σε άνδρες και σε γυναίκες.

Ο κίνδυνος καταγμάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών με πιογλιταζόνη.

Ως συνέπεια της ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης, η θεραπεία με πιογλιταζόνη σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να επιφέρει επανάληψη της ωορρηξίας. Αυτές οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε κίνδυνο εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εγκυμοσύνης και εάν η ασθενής επιθυμεί εγκυμοσύνη ή εάν προκύψει εγκυμοσύνη, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.6).

Η πιογλιταζόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη) του κυτοχρώματος P450 2C8. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η προσαρμογή της δόσης της πιογλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι αλλαγές στην θεραπεία του διαβήτη θα πρέπει να εξετάζονται (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα δισκία Paglitaz περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη, επομένως δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές όπως η δυσανεξία της γαλακτόζης, η ανεπάρκεια της λακτάσης ή η δυσασπορόρροφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της

φαινοπροκουμόνης και της μετφορμίνης. Η συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με σουλφονουλορίες δεν φαίνεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σουλφονουλορίας.

Μελέτες σε ανθρώπους υποδηλώνουν μη επαγωγή του κύριου επαγωγίμου κυτοχρώματος P450, 1A, 2C8/9 και 3A4. Οι *in vitro* μελέτες δεν έχουν παρουσιάσει καμία ένδειξη αναστολής οποιουδήποτε υποτύπου του κυτοχρώματος P450. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα αυτά, όπως π.χ. από του στόματος αντισυλληπτικά, κυκλοσπορίνη, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, και αναστολείς της HMGCoA ρεδοκυτάσης.

Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (έναν αναστολέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι έχει σαν αποτέλεσμα την 3πλάσια αύξηση της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με γεμφιπροζίλη ίσως είναι αναγκαία η μείωση στη δόση της πιογλιταζόνης, επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο μιας αύξησης των δοσο-εξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4). Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι επιφέρει μια μείωση κατά 54% της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη ίσως είναι αναγκαία η αύξηση της δόσης της πιογλιταζόνης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της πιογλιταζόνης σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου παρατηρήθηκε στις μελέτες χορήγησης της πιογλιταζόνης σε ζώα. Αυτό αποδόθηκε στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας καθώς και της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμο για την ανάπτυξη του εμβρύου. Η σημασία αυτού του μηχανισμού στους ανθρώπους δεν έχει εξακριβωθεί και επομένως η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση.

Θηλασμός

Έχει αποδειχθεί ότι η πιογλιταζόνη ανιχνεύεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η πιογλιταζόνη αποβάλλεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Επομένως, η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας σε ζώα δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρι, στη γονιμοποίηση ή στο δείκτη γονιμότητας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο οι ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική διαταραχή πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό (> 0,5%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo) καθώς και περισσότερο από μία μεμονωμένη αναφορά σε ασθενείς που έλαβαν πιογλιταζόνη σε διπλές-τυφλές μελέτες δίδονται παρακάτω σύμφωνα με τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA ανά οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες αναφέρονται ως:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

- Πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά επίπτωσης και σοβαρότητας.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της πιογλιταζόνης ανά θεραπευτική αγωγή				
	Μονο-θεραπεία	Συνδυασμός			
		με μετφορμίνη	με σουλφονυλουρία	με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία	με ινσουλίνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις					
λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
βρογχίτιδα					συχνή
παραρρινο-κολπίτιδα	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					
αναιμία		συχνή			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					
υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις ¹	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης					
υπογλυκαιμία			όχι συχνή	πολύ συχνή	συχνή
όρεξη αυξημένη			όχι συχνή		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					
υπαισθησία	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
κεφαλαλγία		συχνή	όχι συχνή		
ζάλη			συχνή		
αϋπνία	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Οφθαλμικές διαταραχές					
οπτική διαταραχή ²	συχνή	συχνή	όχι συχνή		
οίδημα της ωχράς κηλίδας ³	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου					
ίλιγγος			όχι συχνή		

Καρδιακές διαταραχές					
καρδιακή ανεπάρκεια ⁴					συχνή
Νεοπλάσματα καλοήγη,κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)					
καρκίνος ουροδόχου κύστης	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					
δύσπνοια					συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού					
μετεωρισμός		όχι συχνή	συχνή		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					
εφίδρωση			όχι συχνή		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					
κάταγμα οστού ⁵	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
αρθραλγία		συχνή		συχνή	συχνή
οσφυαλγία					συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					
αιματουρία		συχνή			
γλυκοζουρία			όχι συχνή		
πρωτεϊνουρία			όχι συχνή		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					
στυτική δυσλειτουργία		συχνή			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης					
οίδημα					πολύ συχνή
κόπωση			όχι συχνή		
Παρακλινικές εξετάσεις					
σωματικό βάρος αυξημένο ⁶	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή

κρεατινο- φωσφοκινάση αίματος αυξημένη				συχνή	
γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη			όχι συχνή		
Αμινοτρανσφε- ράση της αλανίνης αυξημένη ⁷	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

¹ Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε πιογλιταζόνη. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, και κνίδωση.

² Οπτική διαταραχή έχει αναφερθεί κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συσχετίζεται με μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης αίματος λόγω προσωρινής μεταβολής στη θολερότητα και στο δείκτη διάθλασης των οπτικών φακών όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες υπογλυκαιμικές θεραπείες.

³ Οίδημα έχει αναφερθεί σε ποσοστό 6 - 9% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πιογλιταζόνη για περισσότερο από ένα έτος σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Τα ποσοστά εμφάνισης οιδήματος για τις συγκριτικές ομάδες (σουλφονυλουρία, μετφορμίνη) ήταν 2 - 5%. Οι αναφορές εμφάνισης οιδήματος ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν απαιτούσαν τη διακοπή της αγωγής.

⁴ Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες το ποσοστό εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας με πιογλιταζόνη, ήταν παρόμοιο όπως και στις θεραπευτικές ομάδες με εικονικό φάρμακο (placebo), μετφορμίνη και σουλφονυλουρία, αυξήθηκε όμως όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία με ινσουλίνη. Σε μια μελέτη έκβασης ασθενών με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 1,6% υψηλότερη με πιογλιταζόνη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο (placebo), όταν αυτά προστέθηκαν σε θεραπεία που περιελάμβανε ινσουλίνη. Εντούτοις, αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας σε αυτήν τη μελέτη. Σε αυτήν τη μελέτη με ασθενείς που ελάμβαναν πιογλιταζόνη και ινσουλίνη, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, σε σύγκριση με ό,τι στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (9,7% έναντι 4,0%). Στους ασθενείς υπό ινσουλίνη χωρίς πιογλιταζόνη, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 8,2% στους ασθενείς ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 4,0% στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης έχει αναφερθεί καρδιακή ανεπάρκεια, και είναι πιο συχνή όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.

⁵ Μία συγκεντρωτική ανάλυση διεξήχθη στις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με κατάγματα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με συγκριτικό φάρμακο, διπλές τυφλές μελέτες σε περισσότερους από 8100 ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7400 ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο για διάστημα διάρκειας έως και 3,5 έτη. Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (2,6%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,7%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%).

Στην μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου PROactive που διήρκησε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 υπό αγωγή με πιογλιταζόνη (5,1%) ανέφεραν κατάγματα ενώ 23 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 905 υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο ανέφεραν κατάγματα (2,5%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%).

⁶ Σε κλινικές μελέτες συγκριτικές με άλλες δραστικές ουσίες η μέση αύξηση του σωματικού βάρους με πιογλιταζόνη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ήταν 2 - 3 kg σε διάρκεια ενός έτους. Παρόμοια αύξηση έχει παρατηρηθεί στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν σουλφονυλουρία ως συγκριτικό φάρμακο. Σε μελέτες συνδυασμένης αγωγής πιογλιταζόνης προστιθέμενης σε μετφορμίνη

παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους σε διάρκεια ενός έτους κατά 1,5 kg και προστιθέμενης σε μία σουλφονυλουρία κατά 2,8 kg. Στις ομάδες ασθενών που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,3 kg με την προσθήκη μίας σουλφονυλουρίας σε μετφορμίνη και μία μέση μείωση του σωματικού βάρους κατά 1,0 kg με την προσθήκη μετφορμίνης σε σουλφονυλουρία.

⁷ Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT μεγαλύτερων του τριπλάσιου του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου (placebo) αλλά μικρότερη από τη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις ομάδες που έλαβαν μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία ως συγκριτικό φάρμακο. Η μέση τιμή των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων μειώθηκε με αγωγή με πιογλιταζόνη. Σπάνια περιστατικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αν και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μοιραία έκβαση, η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς έλαβαν δόσεις πιογλιταζόνης υψηλότερες από την ανώτερη συνιστώμενη δόση των 45 mg ημερησίως. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση η οποία έχει αναφερθεί 120 mg/ημερησίως για τέσσερις ημέρες και κατόπιν 180 mg/ημερησίως για επτά ημέρες, δεν έχει συσχετισθεί με οποιοδήποτε σύμπτωμα.

Υπογλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί στη συνδυασμένη χορήγηση με σουλφονυλουρίες ή ινσουλίνη.

Αντιμετώπιση

Συμπτωματική αντιμετώπιση και γενικά υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στο διαβήτη, για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, εκτός ινσουλίνης, κωδικός ATC: A10BG03.

Μηχανισμός δράσης

Οι δράσεις της πιογλιταζόνης μπορεί να εμφανίζονται μέσω της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η πιογλιταζόνη φαίνεται ότι δρα μέσω της ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων (ενεργοποιημένος γάμμα υποδοχέας του πολλαπλασιαστή της περοξειζόμης) η οποία οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία των κυττάρων του ήπατος, του λιπώδους ιστού και του μυοσκελετικού συστήματος σε ζώα. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη έχει δείχθει ότι μειώνει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης και αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο γλυκαιμικός έλεγχος σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά βελτιώνεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίζεται με μία μείωση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας και μετά από τη λήψη γεύματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια κλινική μελέτη της πιογλιταζόνης έναντι της γλικλαζίδης ως μονοθεραπεία παρατάθηκε στα δύο έτη με σκοπό την αξιολόγηση του χρόνου αποτυχίας της θεραπείας (ορίζεται ως εμφάνιση τιμής $HbA1c \geq 8,0\%$ μετά από έξι μήνες θεραπευτικής αγωγής). Η ανάλυση Kaplan-Meier έδειξε συντομότερο χρονικό διάστημα ως την αποτυχία της θεραπείας κατά τη μονοθεραπεία με γλικλαζίδη, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πιογλιταζόνη. Μετά τα δύο έτη, ο γλυκαιμικός έλεγχος (οριζόμενος ως $HbA1c < 8,0\%$) διατηρήθηκε στο 69% των ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη, συγκριτικά με το 50% των ασθενών που έλαβαν γλικλαζίδη. Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής πιογλιταζόνης με προσθήκη μετφορμίνης έναντι γλικλαζίδης με προσθήκη μετφορμίνης, ο γλυκαιμικός έλεγχος υπολογιζόμενος ως η μέση μεταβολή από την τιμή της $HbA1c$ κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας μετά από ένα έτος. Το ποσοστό επιδείνωσης της $HbA1c$ κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους ήταν μικρότερο στην ομάδα της πιογλιταζόνης συγκριτικά με την ομάδα της γλικλαζίδης.

Σε μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), ασθενείς που παρά την τρίμηνη περίοδο βελτιστοποίησης της αγωγής με ινσουλίνη είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) για 12 μήνες. Οι ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη είχαν μια μέση μείωση $HbA1c$ 0,45% έναντι εκείνων που συνέχισαν να λαμβάνουν μόνο ινσουλίνη, καθώς επίσης και μείωση της δόσης της ινσουλίνης στην ομάδα που λάμβανε πιογλιταζόνη.

Η ανάλυση HOMA δείχνει ότι η πιογλιταζόνη βελτιώνει τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων καθώς και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Κλινικές μελέτες διάρκειας δύο ετών έδειξαν τη διατήρηση αυτών των επιδράσεων.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας ενός έτους, η πιογλιταζόνη έδειξε σταθερή μείωση στατιστικά σημαντική του κλάσματος αλβουμίνης/κρεατινίνης συγκριτικά με την αρχική τιμή.

Η επίδραση της πιογλιταζόνης (45 mg ως μονοθεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου) μελετήθηκε σε μία μικρή μελέτη διάρκειας 18-εβδομάδων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους. Η εναπόθεση λίπους στη σπλαχνική περιοχή μειώθηκε σημαντικά, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της εναπόθεσης λίπους στην υποδόρια (εξω-κοιλιακή) περιοχή. Παρόμοιες μεταβολές στην κατανομή λίπους στο σώμα με πιογλιταζόνη συνοδεύονται με ενίσχυση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί ελαττωμένα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυξημένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με μικρές, αλλά όχι κλινικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως δύο ετών, η πιογλιταζόνη μείωσε τα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, και αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τη μετφορμίνη ή τη γλικλαζίδη. Η πιογλιταζόνη δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ μειώσεις παρατηρήθηκαν με τη μετφορμίνη και τη γλικλαζίδη. Σε μελέτη διάρκειας 20-εβδομάδων στην οποία μειώθηκαν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, η πιογλιταζόνη μείωσε και την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία επιδρώντας στην απορρόφηση και στην ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα της επίδρασης της πιογλιταζόνης στη γλυκαιμία και διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τα αντίστοιχα της γλιβενκλαμίδης.

Στην PROactive, μια κλινική μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, 5238 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα στην ήδη υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιαγγειακή θεραπεία, για διάστημα έως 3,5 έτη. Ο πληθυσμός της μελέτης είχε μέσο όρο ηλικίας τα 62 έτη. Ο μέσος όρος διάρκειας του διαβήτη ήταν 9,5 έτη. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών ελάμβαναν ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή σουλφονουλουρία. Για να εισαχθούν οι ασθενείς στη μελέτη θα έπρεπε να είχαν υποβληθεί ή υποστεί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, διαδερμική καρδιακή παρέμβαση ή στεφανιαίο αρτηριακό παρακαμπτήριο μόσχευμα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στεφανιαία αρτηριακή νόσο ή περιφερική

αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν ένα προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και περίπου 20% είχαν υποστεί εγκεφαλικό. Περίπου ο μισός πληθυσμός της μελέτης είχε τουλάχιστον δύο από τα καρδιαγγειακά κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (95%) ελάμβαναν φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα για καρδιαγγειακή νόσο (βήτα αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, διουρητικά, ασπιρίνη, στατίνες, φιμπράτες).

Παρόλο που η μελέτη απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο, το οποίο περιλάμβανε το σύνολο των παρακάτω θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σοβαρό ακρωτηριασμό κάτω άκρων, επαναγγείωση στεφανιαίων και επαναγγείωση των κάτω άκρων, τα αποτελέσματα της όμως αποδεικνύουν ότι η χρήση της πιογλιταζόνης δεν σχετίζεται με καρδιαγγειακές μακροπρόθεσμες ανησυχίες. Παρόλα αυτά, η επίπτωση οιδήματος, αύξησης βάρους και καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακή ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με πιογλιταζόνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η πιογλιταζόνη απορροφάται ταχύτατα, και οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της αμετάβλητης πιογλιταζόνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγησή της. Αναλογικές αυξήσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν με δόσεις εντός του εύρους 2 – 60 mg. Κατάσταση σταθεροποιημένης συγκέντρωσης επιτυγχάνεται μετά από 4-7 ημέρες χορήγησης. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ουσίας ή των μεταβολιτών της. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 80%.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής έχει εκτιμηθεί ότι είναι 0,25 l/kg στους ανθρώπους.

Η πιογλιταζόνη καθώς και οι δραστικοί μεταβολίτες αυτής δεσμεύονται ευρέως από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%).

Βιομετασχηματισμός

Η πιογλιταζόνη υπόκειται σε σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό μέσω υδροξυλίωσης των αλειφατικών μεθυλενικών ομάδων αυτής. Αυτό γίνεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 2C8 όμως και άλλοι ισότυποι ίσως εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Τρεις από τους έξι γνωστούς μεταβολίτες είναι δραστικοί (M-II, M-III, και M-IV). Λαμβανομένης υπόψη της δραστηριότητας, της συγκέντρωσης πλάσματος και της πρωτεϊνικής τους δέσμησης, η πιογλιταζόνη και ο μεταβολίτης αυτής M-III συνεισφέρουν ισοδύναμα στην αποτελεσματικότητα. Βάση των ίδιων μετρήσεων ο μεταβολίτης M-IV συνεισφέρει τριπλάσια στην αποτελεσματικότητα από ότι η πιογλιταζόνη, ενώ η σχετική αποτελεσματικότητα του μεταβολίτη M-II είναι ελάχιστη.

Σε *in vitro* μελέτες δεν έχει σημειωθεί καμία ένδειξη ότι η πιογλιταζόνη αναστέλλει οποιοδήποτε υπότυπο του κυτοχρώματος P450. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει επαγωγή των κύριων επαγωγίμων ισοενζύμων του P450, 1A, 2C8/9 και 3A4.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της φαινοπροκουμόνης και της μετφορμίνης. Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (ένας

αναστολέας του κυτοχρώματος P450 2C8) ή με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι αυξάνει ή μειώνει, αντίστοιχα, τη συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η ραδιοσημασμένη πιογλιταζόνη μετά την από του στόματος χορήγησή της στον άνθρωπο, ανιχνεύθηκε κυρίως στα κόπρανα (σε ποσοστό 55%) και σε μικρότερη ποσότητα στα ούρα (σε ποσοστό 45%). Στα ζώα, μόνο μια μικρή ποσότητα αμετάβλητης πιογλιταζόνης ανιχνεύθηκε στα ούρα ή στα κόπρανα. Στον άνθρωπο η μέση ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα της αμετάβλητης πιογλιταζόνης είναι 5 έως 6 ώρες και για το σύνολο των ενεργών μεταβολιτών 16 έως 23 ώρες.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοιες στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών όπως και στους νεότερους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πιογλιταζόνης και των μεταβολιτών της είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά με παρόμοια κάθαρση της μητρικής ουσίας μετά την από του στόματος χορήγηση. Επομένως η συγκέντρωση ελεύθερης (μη δεσμευμένης) πιογλιταζόνης παραμένει αμετάβλητη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνολική συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα παραμένει αμετάβλητη, αλλά με αυξημένο όγκο κατανομής. Επομένως μειώνεται η ενδογενής κάθαρση, συνοδευόμενη με μεγαλύτερο μη δεσμευμένο κλάσμα πιογλιταζόνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες, η αύξηση του όγκου κατανομής στο πλάσμα με αιμοαραίωση, αναιμία, και αναστρέψιμη έκκεντρη καρδιακή υπερτροφία ήταν σταθερά εμφανείς μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους, κύνες, και πιθήκους. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκαν αυξημένη εναπόθεση λίπους και λιπώδης διήθηση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν στα ζώα σε συγκεντρώσεις πλάσματος ≤ 4 φορές της κλινικής έκθεσης. Στις μελέτες σε ζώα με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας καθώς και στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα του μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμη για την ανάπτυξη του εμβρύου.

Η πιογλιταζόνη στερείται δυνητικής γονιδιακής τοξικότητας στο σύνολο των *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών γονιδιακής τοξικότητας. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας (σε αρσενικούς και σε θηλυκούς) και όγκων (σε αρσενικούς) του επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως παρατηρήθηκε σε αρουραίους μετά από χορήγηση πιογλιταζόνης για χρονικό διάστημα έως 2 έτη.

Ο σχηματισμός και η παρουσία ουρόλιθων με συνεπακόλουθη φλεγμονή και υπερπλασία θεωρήθηκαν δεδομένα σε μηχανιστική βάση για την παρατηρηθείσα ανάπτυξη όγκων σε έναν αρσενικό αρουραίο. Μια μηχανιστική μελέτη 24-μηνών σε αρσενικούς αρουραίους κατέδειξε ότι η χορήγηση πιογλιταζόνης οδήγησε σε αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης υπερπλαστικών αλλαγών στην κύστη. Η διαιτητική οξύνιση μείωσε σημαντικά αλλά δεν ανέστειλε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Η παρουσία μικροκρυστάλλων επιδείνωσε την υπερπλαστική απόκριση αλλά δεν θεωρήθηκε η αρχική αιτία των υπερπλαστικών αλλαγών. Η σημασία για τους ανθρώπους των ογκογενετικών ευρημάτων στον αρσενικό αρουραίο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη όγκων σε ποντικούς και των δύο φύλων. Δεν παρατηρήθηκε υπερπλασία της ουροδόχου κύστεως σε κύνες ή πιθήκους μετά την αγωγή με πιογλιταζόνη για χρονικό διάστημα έως 12 μήνες.

Σε ένα μοντέλο σε ζώα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με δύο άλλες θειαζολιδινεδιόνες προκάλεσε αύξηση της έκτασης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η αιτιολογική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν έχει εξακριβωθεί.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου (ΑΠΚ): καμία περιβαλλοντική επίδραση δεν αναμένεται από την κλινική χρήση της πιογλιταζόνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό (E572)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (φύλλο OPA/Al/PVC-Al): 14, 28, 30, 56, 60, 90 και 98 δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 Δισκία: EU/1/11/721/008
28 Δισκία: EU/1/11/721/009
30 Δισκία: EU/1/11/721/010
56 Δισκία: EU/1/11/721/011
60 Δισκία: EU/1/11/721/012

90 Δισκία: EU/1/11/721/013

98 Δισκία: EU/1/11/721/014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 45 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 45 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 264,68 mg λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά δισκία με κυρτά άκρα και με χαραγμένο τον αριθμό '45' στη μία επιφάνεια του δισκίου (διάμετρος δισκίου 10,0 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πιογλιταζόνη ενδείκνυται ως δεύτερης ή τρίτης γραμμής θεραπεία του τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη όπως περιγράφεται πιο κάτω:

ως **μονοθεραπεία**

- σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση για τους οποίους δεν συνιστάται η χορήγηση μετφορμίνης λόγω αντενδείξεων ή μη-ανοχής.

ως **διπλή από του στόματος θεραπεία** σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη, σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- μία σουλφονυλουρία, μόνο σε ενήλικους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μη ανεκτικότητα στη μετφορμίνη ή για τους οποίους η μετφορμίνη αντενδείκνυται, με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μονοθεραπείας με μία σουλφονυλουρία

ως **τριπλή από του στόματος θεραπεία** σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία, σε ενήλικους ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη διπλή από του στόματος θεραπευτική αγωγή.
- επιπρόσθετα η πιογλιταζόνη ενδείκνυται σε συνδυασμό με ινσουλίνη σε ενήλικους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο με ινσουλίνη για τους οποίους η μετφορμίνη κρίνεται ακατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή δυσανεξίας (βλ. παράγραφο 4.4).

3 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη, οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμούνται για να αξιολογείται η επάρκεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. μείωση της HbA1c). Σε ασθενείς χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση, η πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Λαμβάνοντας υπόψη τους δυνητικούς κινδύνους της παρατεταμένης θεραπείας, οι συνταγογράφοι

γιατροί θα πρέπει να επιβεβαιώνουν σε μεταγενέστερες επισκέψεις ρουτίνας ότι η ευεργετική δράση της πιογλιταζόνης διατηρείται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αγωγή με πιογλιταζόνη μπορεί να ξεκινά με δόσεις των 15 mg ή 30 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά έως 45 mg μία φορά ημερησίως.

Στη συνδυασμένη αγωγή με ινσουλίνη, η ήδη χορηγούμενη δόση ινσουλίνης μπορεί να συνεχισθεί και μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν υπογλυκαιμία, η δόση της ινσουλίνης θα πρέπει να μειωθεί.

Ειδικός πληθυσμός

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Οι γιατροί θα πρέπει να αρχίσουν την αγωγή με τη χαμηλότερη δυνατή δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία, ιδιαίτερα όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης > 4 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πιογλιταζόνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πιογλιταζόνης λαμβάνονται από του στόματος μία φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Η πιογλιταζόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (στάδια I έως IV κατά NYHA),
- ηπατική δυσλειτουργία,
- διαβητική κετοξέωση,
- ενεργό καρκίνο ουροδόχου κύστης ή ιστορικό καρκίνου ουροδόχου κύστης,
- μη διερευνημένη μακροσκοπική αιματοουρία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Η πιογλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να επιδεινώσει ή να επιταχύνει την καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά τη θεραπεία ασθενών που έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. προγενέστερο έμφραγμα μυοκαρδίου ή συμπτωματική στεφανιαία νόσο ή οι ηλικιωμένοι), οι γιατροί θα πρέπει να αρχίσουν με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους ή οιδήματος, ειδικά εκείνοι με μειωμένη καρδιακή λειτουργία.

Περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης όταν αυτή χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους και οιδήματος όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ινσουλίνη. Επειδή η ινσουλίνη και η πιογλιταζόνη έχουν συσχετισθεί με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος. Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικού οιδήματος και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρήση πιογλιταζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2. Η αγωγή με πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακοπεί εάν παρατηρηθεί επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας.

Μια μελέτη έκβασης των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων της πιογλιταζόνης πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας κάτω των 75 ετών και με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο. Πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) προστέθηκε στην υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιοαγγειακή θεραπεία για διάστημα έως 3,5 έτη. Η μελέτη αυτή έδειξε αύξηση των περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας, ωστόσο αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας στη μελέτη αυτή.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Η χρήση συνδυασμού με ινσουλίνη πρέπει να εξεταστεί με προσοχή στους ηλικιωμένους λόγω του αυξανόμενου κινδύνου σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας.

Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους λόγω ηλικίας (ειδικότερα καρκίνος ουροδόχου κύστης, κατάγματα και καρδιακή ανεπάρκεια), η ισορροπία των οφελών και των κινδύνων πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής στους ηλικιωμένους.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης

Σε μετα-ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών αναφέρθηκαν πιο συχνά περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης στην ομάδα ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη (19 περιπτώσεις από 12.506 ασθενείς, 0,15%) έναντι της ομάδας ελέγχου (7 περιπτώσεις από 10.212 ασθενείς, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, P = 0,029). Μετά την εξαίρεση των ασθενών στους οποίους η έκθεση στο φάρμακο ήταν μικρότερη από ένα έτος κατά το χρόνο της διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, υπήρχαν 7 περιπτώσεις (0,06%) στην ομάδα της πιογλιταζόνης και 2 περιπτώσεις (0,02%) στην ομάδα ελέγχου. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν επίσης μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με πιογλιταζόνη και ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για μεγαλύτερη διάρκεια και με υψηλότερη αθροιστική δόση. Ενδεχόμενος κίνδυνος μετά από βραχυχρόνια θεραπεία δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστης πρέπει να αξιολογηθούν πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη (οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, την έκθεση σε κάποιο επαγγελματικό παράγοντα ή παράγοντα χημειοθεραπείας π.χ. κυκλοφωσφαμίδια ή προηγούμενη αγωγή με ακτινοβολία στην πυελική περιοχή). Οποιαδήποτε μακροσκοπική αιματοουρία πρέπει να διερευνηθεί πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν να ζητήσουν άμεσα τη βοήθεια του γιατρού τους εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής παρουσιάσουν μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επείγουσα ανάγκη ούρησης.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας από την εμπειρία κατά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στους ασθενείς υπό αγωγή με πιογλιταζόνη. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη σε όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας ($ALT > 2,5$ φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) ή σε ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη ηπατικής πάθησης.

Μετά την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε περιοδικά χρονικά διαστήματα με βάση την κλινική εκτίμηση. Εάν τα επίπεδα της ALT αυξηθούν στο τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεξετασθούν το συντομότερο δυνατό. Εάν τα επίπεδα της ALT παραμένουν > 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η αγωγή με πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, που μπορεί να περιλαμβάνει μη-ερμηνεύσιμη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία και/ή σκουρόχρωμα ούρα, θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετρήσεις των ηπατικών ενζύμων. Η απόφαση σχετικά με τη συνέχιση της αγωγής με πιογλιταζόνη στο συγκεκριμένο ασθενή θα πρέπει να καθοδηγείται από την κρίση του γιατρού ενόσω εκκρεμούν τα εργαστηριακά ευρήματα. Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, η χορήγηση του φαρμακευτικού ιδιοσκεύασματος θα πρέπει να διακόπτεται.

Αύξηση σωματικού βάρους

Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκαν ενδείξεις δοσο-εξαρτώμενης αύξησης βάρους, η οποία μπορεί να οφείλεται σε συσσώρευση λίπους και σε μερικές περιπτώσεις να σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Σε κάποιες περιπτώσεις η αύξηση βάρους μπορεί να είναι σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας, επομένως το σωματικό βάρος των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Ο έλεγχος της διατροφής αποτελεί μέρος της θεραπείας του διαβήτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να ακολουθούν αυστηρά μία διατροφή ελεγχόμενων θερμίδων.

Αιματολογία

Μία μικρή ελάττωση της μέσης αιμοσφαιρίνης (σχετική μείωση 4%) και του αιματοκρίτη (σχετική μείωση 4,1%) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, λόγω αιμοαραιώσεως. Παρόμοιες μεταβολές έχουν παρατηρηθεί με μετφορμίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 3 - 4% και του αιματοκρίτη 3,6 - 4,1%) και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς υπό αγωγή με σουλφονυλουρία και ινσουλίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 1 - 2% και του αιματοκρίτη 1 - 3,2%), στις ελεγχόμενες συγκριτικές κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη.

Υπογλυκαιμία

Ως συνεπεία της αυξανόμενης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, οι ασθενείς σε από του στόματος θεραπεία διπλού ή τριπλού συνδυασμού μαζί με μια σουλφονυλουρία ή σε διπλή θεραπεία με ινσουλίνη που λαμβάνουν και πιογλιταζόνη ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης δοσο-εξαρτώμενης υπογλυκαιμίας, και έτσι να καταστεί αναγκαία η μείωση της δόσης της σουλφονυλουρίας ή της ινσουλίνης.

Οφθαλμικές διαταραχές

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφορές νέων ή επιδείνωσης προηγούμενων περιστατικών

διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με ελάττωση της οπτικής οξύτητας έχουν παρατηρηθεί με τη χορήγηση θειαζολιδινεδιονών, συμπεριλαμβανομένης της πιογλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν έχει επιβεβαιωθεί άμεση συσχέτιση της πιογλιταζόνης και της εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά οι γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την ενδεχόμενη εμφάνιση οιδήματος της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς που αναφέρουν διαταραχές στην οπτική οξύτητα και επομένως συνιστάται ειδική οφθαλμολογική εξέταση.

Άλλες

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικών με κατάγματα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές τυφλές κλινικές μελέτες σε περισσότερες από 8100 γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7400 γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικές θεραπείες, συνολικής διάρκειας έως και 3,5 έτη, παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση καταγμάτων.

Κατάγματα παρατηρήθηκαν σε 2,6% των γυναικών που έλαβαν πιογλιταζόνη έναντι 1,7% των γυναικών που έλαβαν συγκριτικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%). Η επίπτωση των καταγμάτων υπολογίστηκε ότι ήταν 1,9 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη σε γυναίκες υπό αγωγή με πιογλιταζόνη και 1,1 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη σε γυναίκες υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Ο παρατηρηθείς επιπλέον κίνδυνος καταγμάτων για τις γυναίκες σε αυτό το σύνολο δεδομένων της πιογλιταζόνης είναι επομένως 0,8 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη.

Στην μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου PROactive που διήρκεσε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 (5,1%, 1,0 κάταγμα ανά 100 ανθρωποέτη) υπό αγωγή με πιογλιταζόνη ανέφεραν κατάγματα ενώ 23 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 905 υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο ανέφεραν κατάγματα (2,5%, 0,5 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%).

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει παρόμοια αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και σε άνδρες και σε γυναίκες.

Ο κίνδυνος καταγμάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών με πιογλιταζόνη.

Ως συνέπεια της ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης, η θεραπεία με πιογλιταζόνη σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να επιφέρει επανάληψη της ωορρηξίας. Αυτές οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε κίνδυνο εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εγκυμοσύνης και εάν η ασθενής επιθυμεί εγκυμοσύνη ή εάν προκύψει εγκυμοσύνη, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.6).

Η πιογλιταζόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη) του κυτοχρώματος P450 2C8. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η προσαρμογή της δόσης της πιογλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι αλλαγές στην θεραπεία του διαβήτη θα πρέπει να εξετάζονται (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα δισκία Paglitaz περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη επομένως δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές όπως η δυσανεξία της γαλακτόζης, η ανεπάρκεια της λακτάσης ή η δυσασπορόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της

φαινοπροκουμόνης και της μετφορμίνης. Η συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με σουλφονουλορίες δεν φαίνεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σουλφονουλορίας.

Μελέτες σε ανθρώπους υποδηλώνουν μη επαγωγή του κύριου επαγωγίμου κυτοχρώματος P450, 1A, 2C8/9 και 3A4. Οι *in vitro* μελέτες δεν έχουν παρουσιάσει καμία ένδειξη αναστολής οποιουδήποτε υποτύπου του κυτοχρώματος P450. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα αυτά, όπως π.χ. από του στόματος αντισυλληπτικά, κυκλοσπορίνη, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και αναστολείς της HMGCoA ρεδοουκτάσης.

Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (έναν αναστολέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι έχει σαν αποτέλεσμα την 3πλάσια αύξηση της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με γεμφιπροζίλη ίσως είναι αναγκαία η μείωση στη δόση της πιογλιταζόνης επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο μιας αύξησης των δοσο-εξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4). Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι επιφέρει μια μείωση κατά 54% της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη ίσως είναι αναγκαία η αύξηση της δόσης της πιογλιταζόνης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της πιογλιταζόνης σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου παρατηρήθηκε στις μελέτες χορήγησης της πιογλιταζόνης σε ζώα. Αυτό αποδόθηκε στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας καθώς και της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμο για την ανάπτυξη του εμβρύου. Η σημασία αυτού του μηχανισμού στους ανθρώπους δεν έχει εξακριβωθεί και επομένως η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση.

Θηλασμός

Έχει αποδειχθεί ότι η πιογλιταζόνη ανιχνεύεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η πιογλιταζόνη αποβάλλεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Επομένως, η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας σε ζώα δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρι, στη γονιμοποίηση ή στο δείκτη γονιμότητας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο οι ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική διαταραχή πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό (> 0,5%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo) καθώς και περισσότερο από μία μεμονωμένη αναφορά σε ασθενείς που έλαβαν πιογλιταζόνη σε διπλές-τυφλές μελέτες δίδονται παρακάτω σύμφωνα με τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA ανά οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες αναφέρονται ως:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

- Πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά επίπτωσης και σοβαρότητας.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της πιογλιταζόνης ανά θεραπευτική αγωγή				
	Μono-θεραπεία	Συνδυασμός			
		με μετφορμίνη	με σουλφονυλουρία	με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία	με ινσουλίνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις					
λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
βρογχίτιδα					συχνή
παραρρινο-κολπίτιδα	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					
αναιμία		συχνή			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					
υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις ¹	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης					
υπογλυκαιμία			όχι συχνή	πολύ συχνή	συχνή
όρεξη αυξημένη			όχι συχνή		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					
υπαισθησία	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
κεφαλαλγία		συχνή	όχι συχνή		
ζάλη			συχνή		
αϋπνία	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Οφθαλμικές διαταραχές					
οπτική διαταραχή ²	συχνή	συχνή	όχι συχνή		
οίδημα της ωχράς κηλίδας ³	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου					
ίλιγγος			όχι συχνή		

Καρδιακές διαταραχές					
καρδιακή ανεπάρκεια ⁴					συχνή
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)					
καρκίνος ουροδόχου κύστης	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					
δύσπνοια					συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού					
μετεωρισμός		όχι συχνή	συχνή		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					
εφίδρωση			όχι συχνή		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					
κάταγμα οστού ⁵	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
αρθραλγία		συχνή		συχνή	συχνή
οσφυαλγία					συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					
αιματουρία		συχνή			
γλυκοζουρία			όχι συχνή		
πρωτεϊνουρία			όχι συχνή		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					
στυτική δυσλειτουργία		συχνή			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης					
οίδημα					πολύ συχνή
κόπωση			όχι συχνή		
Παρακλινικές εξετάσεις					
σωματικό βάρος αυξημένο ⁶	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή

κρεατινο- φωσφοκινάση αίματος αυξημένη				συχνή	
γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη			όχι συχνή		
Αμινοτρανσφε- ράση της αλανίνης αυξημένη ⁷	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

¹ Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε πιογλιταζόνη. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, και κνίδωση.

² Οπτική διαταραχή έχει αναφερθεί κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συσχετίζεται με μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης αίματος λόγω προσωρινής μεταβολής στη θολερότητα και στο δείκτη διάθλασης των οπτικών φακών όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες υπογλυκαιμικές θεραπείες.

³ Οίδημα έχει αναφερθεί σε ποσοστό 6 - 9% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πιογλιταζόνη για περισσότερο από ένα έτος σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Τα ποσοστά εμφάνισης οιδήματος για τις συγκριτικές ομάδες (σουλφονυλουρία, μετφορμίνη) ήταν 2 - 5%. Οι αναφορές εμφάνισης οιδήματος ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν απαιτούσαν τη διακοπή της αγωγής.

⁴ Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες το ποσοστό εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας με πιογλιταζόνη ήταν παρόμοιο όπως και στις θεραπευτικές ομάδες με εικονικό φάρμακο (placebo), μετφορμίνη και σουλφονυλουρία, αυξήθηκε όμως όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία με ινσουλίνη. Σε μια μελέτη έκβασης ασθενών με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 1,6% υψηλότερη με πιογλιταζόνη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο (placebo), όταν αυτά προστέθηκαν σε θεραπεία που περιελάμβανε ινσουλίνη. Εντούτοις, αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας σε αυτήν τη μελέτη. Σε αυτήν τη μελέτη με ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και ινσουλίνη, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, σε σύγκριση με ό,τι στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (9,7% έναντι 4,0%). Στους ασθενείς υπό ινσουλίνη χωρίς πιογλιταζόνη, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 8,2% στους ασθενείς ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 4,0% στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης έχει αναφερθεί καρδιακή ανεπάρκεια, και είναι πιο συχνή όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.

⁵ Μία συγκεντρωτική ανάλυση διεξήχθη στις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με κατάγματα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με συγκριτικό φάρμακο, διπλές τυφλές μελέτες σε περισσότερους από 8100 ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7400 ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο για διάστημα διάρκειας έως και 3,5 έτη. Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (2,6%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,7%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%).

Στην μελέτη καρδιαγγειακού κινδύνου PROactive που διήρκεσε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 υπό αγωγή με πιογλιταζόνη (5,1%) ανέφεραν κατάγματα ενώ 23 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 905 υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο ανέφεραν κατάγματα (2,5%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%).

⁶ Σε κλινικές μελέτες συγκριτικές με άλλες δραστικές ουσίες η μέση αύξηση του σωματικού βάρους με πιογλιταζόνη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ήταν 2 - 3 kg σε διάρκεια ενός έτους. Παρόμοια αύξηση έχει παρατηρηθεί στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν σουλφονυλουρία ως συγκριτικό φάρμακο. Σε μελέτες συνδυασμένης αγωγής πιογλιταζόνης προστιθέμενης σε μετφορμίνη

παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους σε διάρκεια ενός έτους κατά 1,5 kg και προστιθέμενης σε μία σουλφονυλουρία κατά 2,8 kg. Στις ομάδες ασθενών που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,3 kg με την προσθήκη μίας σουλφονυλουρίας σε μετφορμίνη και μία μέση μείωση του σωματικού βάρους κατά 1,0 kg με την προσθήκη μετφορμίνης σε σουλφονυλουρία.

⁷ Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT μεγαλύτερων του τριπλάσιου του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου (placebo) αλλά μικρότερη από τη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις ομάδες που έλαβαν μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία ως συγκριτικό φάρμακο. Η μέση τιμή των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων μειώθηκε με αγωγή με πιογλιταζόνη. Σπάνια περιστατικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αν και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μοιραία έκβαση, η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς έλαβαν δόσεις πιογλιταζόνης υψηλότερες από την ανώτερη συνιστώμενη δόση των 45 mg ημερησίως. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση η οποία έχει αναφερθεί, 120 mg/ημερησίως για τέσσερις ημέρες και κατόπιν 180 mg/ημερησίως για επτά ημέρες, δεν έχει συσχετισθεί με οποιοδήποτε σύμπτωμα.

Υπογλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί στη συνδυασμένη χορήγηση με σουλφονυλουρίες ή ινσουλίνη.

Αντιμετώπιση

Συμπτωματική αντιμετώπιση και γενικά υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στο διαβήτη, για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, εκτός ινσουλίνης, κωδικός ATC: A10BG03.

Μηχανισμός δράσης

Οι δράσεις της πιογλιταζόνης μπορεί να εμφανίζονται μέσω της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η πιογλιταζόνη φαίνεται ότι δρα μέσω της ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων (ενεργοποιημένος γάμμα υποδοχέας του πολλαπλασιαστή της περοξειζόμης) η οποία οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία των κυττάρων του ήπατος, του λιπώδους ιστού και του μυοσκελετικού συστήματος σε ζώα. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη έχει δείχθει ότι μειώνει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης και αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο γλυκαιμικός έλεγχος σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά βελτιώνεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίζεται με μία μείωση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας και μετά από τη λήψη γεύματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια κλινική μελέτη της πιογλιταζόνης έναντι της γλικλαζίδης ως μονοθεραπεία παρατάθηκε στα δύο έτη με σκοπό την αξιολόγηση του χρόνου αποτυχίας της θεραπείας (ορίζεται ως εμφάνιση τιμής $HbA1c \geq 8,0\%$ μετά από έξι μήνες θεραπευτικής αγωγής). Η ανάλυση Kaplan-Meier έδειξε συντομότερο χρονικό διάστημα ως την αποτυχία της θεραπείας κατά τη μονοθεραπεία με γλικλαζίδη, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πιογλιταζόνη. Μετά τα δύο έτη, ο γλυκαιμικός έλεγχος (οριζόμενος ως $HbA1c < 8,0\%$) διατηρήθηκε στο 69% των ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη, συγκριτικά με το 50% των ασθενών που έλαβαν γλικλαζίδη. Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής πιογλιταζόνης με προσθήκη μετφορμίνης έναντι γλικλαζίδης με προσθήκη μετφορμίνης, ο γλυκαιμικός έλεγχος υπολογιζόμενος ως η μέση μεταβολή από την τιμή της $HbA1c$ κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας μετά από ένα έτος. Το ποσοστό επιδείνωσης της $HbA1c$ κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους ήταν μικρότερο στην ομάδα της πιογλιταζόνης συγκριτικά με την ομάδα της γλικλαζίδης.

Σε μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), ασθενείς που παρά την τρίμηνη περίοδο βελτιστοποίησης της αγωγής με ινσουλίνη είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) για 12 μήνες. Οι ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη είχαν μια μέση μείωση $HbA1c$ 0,45% έναντι εκείνων που συνέχισαν να λαμβάνουν μόνο ινσουλίνη, καθώς επίσης και μείωση της δόσης της ινσουλίνης στην ομάδα που λάμβανε πιογλιταζόνη.

Η ανάλυση HOMA δείχνει ότι η πιογλιταζόνη βελτιώνει τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων καθώς και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Κλινικές μελέτες διάρκειας δύο ετών έδειξαν τη διατήρηση αυτών των επιδράσεων.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας ενός έτους, η πιογλιταζόνη έδειξε σταθερή μείωση στατιστικά σημαντική του κλάσματος αλβουμίνης/κρεατινίνης συγκριτικά με την αρχική τιμή.

Η επίδραση της πιογλιταζόνης (45 mg ως μονοθεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου) μελετήθηκε σε μία μικρή μελέτη διάρκειας 18-εβδομάδων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους. Η εναπόθεση λίπους στη σπλαχνική περιοχή μειώθηκε σημαντικά, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της εναπόθεσης λίπους στην υποδόρια (εξω-κοιλιακή) περιοχή. Παρόμοιες μεταβολές στην κατανομή λίπους στο σώμα με πιογλιταζόνη συνοδεύονται με ενίσχυση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί ελαττωμένα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων, και αυξημένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με μικρές, αλλά όχι κλινικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως δύο ετών, η πιογλιταζόνη μείωσε τα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, και αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τη μετφορμίνη ή τη γλικλαζίδη. Η πιογλιταζόνη δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ μειώσεις παρατηρήθηκαν με τη μετφορμίνη και τη γλικλαζίδη. Σε μελέτη, διάρκειας 20-εβδομάδων στην οποία μειώθηκαν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, η πιογλιταζόνη μείωσε και την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία επιδρώντας στην απορρόφηση και στην ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα της επίδρασης της πιογλιταζόνης στη γλυκαιμία και διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τα αντίστοιχα της γλιβενκλαμίδης.

Στην PROactive, μια κλινική μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, 5238 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα στην ήδη υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιαγγειακή θεραπεία, για διάστημα έως 3,5 έτη. Ο πληθυσμός της μελέτης είχε μέσο όρο ηλικίας τα 62 έτη. Ο μέσος όρος διάρκειας του διαβήτη ήταν 9,5 έτη. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών ελάμβαναν ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή σουλφονουλουρία. Για να εισαχθούν οι ασθενείς στη μελέτη θα έπρεπε να είχαν υποβληθεί ή υποστεί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, διαδερμική καρδιακή παρέμβαση ή στεφανιαίο αρτηριακό

παρακαμπτήριο μόσχευμα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στεφανιαία αρτηριακή νόσο ή περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν ένα προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και περίπου 20% είχαν υποστεί εγκεφαλικό. Περίπου ο μισός πληθυσμός της μελέτης είχε τουλάχιστον δύο από τα καρδιαγγειακά κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (95%) ελάμβαναν φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα για καρδιαγγειακή νόσο (βήτα αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, διουρητικά, ασπιρίνη, στατίνες, φιμπράτες).

Παρόλο που η μελέτη απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο, το οποίο περιλάμβανε το σύνολο των παρακάτω θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σοβαρό ακρωτηριασμό κάτω άκρων, επαναγγείωση στεφανιαίων και επαναγγείωση των κάτω άκρων, τα αποτελέσματα της όμως αποδεικνύουν ότι η χρήση της πιογλιταζόνης δεν σχετίζεται με καρδιαγγειακές μακροπρόθεσμες ανησυχίες. Παρόλα αυτά η επίπτωση οιδήματος, αύξησης βάρους και καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακή ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με πιογλιταζόνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η πιογλιταζόνη απορροφάται ταχύτατα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της αμετάβλητης πιογλιταζόνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγησή της. Αναλογικές αυξήσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν με δόσεις εντός του εύρους 2 – 60 mg. Κατάσταση σταθεροποιημένης συγκέντρωσης επιτυγχάνεται μετά από 4-7 ημέρες χορήγησης. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ουσίας ή των μεταβολιτών της. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 80%.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής έχει εκτιμηθεί ότι είναι 0,25 l/kg στους ανθρώπους. Η πιογλιταζόνη καθώς και οι δραστικοί μεταβολίτες αυτής δεσμεύονται ευρέως από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%).

Βιομετασχηματισμός

Η πιογλιταζόνη υπόκειται σε σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό μέσω υδροξυλίωσης των αλειφατικών μεθυλενικών ομάδων αυτής. Αυτό γίνεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 2C8 όμως και άλλοι ισότυποι ίσως εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Τρεις από τους έξι γνωστούς μεταβολίτες είναι δραστικοί (M-II, M-III, και M-IV). Λαμβανομένης υπόψη της δραστικότητας, της συγκέντρωσης πλάσματος και της πρωτεϊνικής τους δέσμευσης, η πιογλιταζόνη και ο μεταβολίτης αυτής M-III συνεισφέρουν ισοδύναμα στην αποτελεσματικότητα. Βάση των ίδιων μετρήσεων ο μεταβολίτης M-IV συνεισφέρει τριπλάσια στην αποτελεσματικότητα από ότι η πιογλιταζόνη, ενώ η σχετική αποτελεσματικότητα του μεταβολίτη M-II είναι ελάχιστη.

Σε *in vitro* μελέτες δεν έχει σημειωθεί καμία ένδειξη ότι η πιογλιταζόνη αναστέλλει οποιοδήποτε υπότυπο του κυτοχρώματος P450. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει επαγωγή των κύριων επαγωγίμων ισοενζύμων του P450, 1A, 2C8/9 και 3A4.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της

φαινοπροκουμόνης και της μετφορμίνης. Συγχωρήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 2C8) ή με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι αυξάνει ή μειώνει, αντίστοιχα, τη συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η ραδιοσημασμένη πιογλιταζόνη μετά την από του στόματος χορήγησή της στον άνθρωπο, ανιχνεύθηκε κυρίως στα κόπρανα (σε ποσοστό 55%) και σε μικρότερη ποσότητα στα ούρα (σε ποσοστό 45%). Στα ζώα, μόνο μια μικρή ποσότητα αμετάβλητης πιογλιταζόνης ανιχνεύθηκε στα ούρα ή στα κόπρανα. Στον άνθρωπο, η μέση ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα της αμετάβλητης πιογλιταζόνης είναι 5 έως 6 ώρες και για το σύνολο των ενεργών μεταβολιτών 16 έως 23 ώρες.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοιες στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών όπως και στους νεότερους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πιογλιταζόνης και των μεταβολιτών της είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά με παρόμοια κάθαρση της μητρικής ουσίας, μετά την από του στόματος χορήγηση. Επομένως, η συγκέντρωση ελεύθερης (μη δεσμευμένης) πιογλιταζόνης παραμένει αμετάβλητη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνολική συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα παραμένει αμετάβλητη, αλλά με αυξημένο όγκο κατανομής. Επομένως μειώνεται η ενδογενής κάθαρση, συνοδευόμενη με μεγαλύτερο μη δεσμευμένο κλάσμα πιογλιταζόνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες, η αύξηση του όγκου κατανομής στο πλάσμα με αιμοαραίωση, αναιμία και αναστρέψιμη έκκεντρη καρδιακή υπερτροφία ήταν σταθερά εμφανείς μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους, κύνες, και πιθήκους. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκαν αυξημένη εναπόθεση λίπους και λιπώδης διήθηση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν στα ζώα σε συγκεντρώσεις πλάσματος ≤ 4 φορές της κλινικής έκθεσης. Στις μελέτες σε ζώα με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας καθώς και στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα του μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμη για την ανάπτυξη του εμβρύου.

Η πιογλιταζόνη στερείται δυνητικής γονιδιακής τοξικότητας στο σύνολο των *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών γονιδιακής τοξικότητας. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας (σε αρσενικούς και σε θηλυκούς) και όγκων (σε αρσενικούς) του επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως παρατηρήθηκε σε αρουραίους μετά από χορήγηση πιογλιταζόνης για χρονικό διάστημα έως 2 έτη.

Ο σχηματισμός και η παρουσία ουρόλιθων με συνεπακόλουθη φλεγμονή και υπερπλασία θεωρήθηκαν δεδομένα σε μηχανιστική βάση για την παρατηρηθείσα ανάπτυξη όγκων σε έναν αρσενικό αρουραίο. Μια μηχανιστική μελέτη 24-μηνών σε αρσενικούς αρουραίους κατέδειξε ότι η χορήγηση πιογλιταζόνης οδήγησε σε αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης υπερπλαστικών αλλαγών στην κύστη. Η διαιτητική οξύνιση μείωσε σημαντικά αλλά δεν ανέστειλε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Η παρουσία μικροκρυστάλλων επιδείνωσε την υπερπλαστική απόκριση αλλά δεν θεωρήθηκε η αρχική

αιτία των υπερπλαστικών αλλαγών. Η σημασία για τους ανθρώπους των ογκογενετικών ευρημάτων στον αρσενικό αρουραίο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη όγκων σε ποντικούς και των δύο φύλων. Δεν παρατηρήθηκε υπερπλασία της ουροδόχου κύστεως σε κύνες ή πιθήκους μετά την αγωγή με πιογλιταζόνη για χρονικό διάστημα έως 12 μήνες.

Σε ένα μοντέλο σε ζώα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με δύο άλλες θειαζολιδινεδιόνες προκάλεσε αύξηση της έκτασης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η αιτιολογική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν έχει εξακριβωθεί.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου (ΑΠΚ): καμία περιβαλλοντική επίδραση δεν αναμένεται από την κλινική χρήση της πιογλιταζόνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό (E572)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (φύλλο OPA/Al/PVC-Al): 14, 28, 30, 56, 60, 90 και 98 δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 Δισκία: EU/1/11/721/015

28 Δισκία: EU/1/11/721/016

30 Δισκία: EU/1/11/721/017

56 Δισκία: EU/1/11/721/018
60 Δισκία: EU/1/11/721/019
90 Δισκία: EU/1/11/721/020
98 Δισκία: EU/1/11/721/021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Σλοβενία

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Κατά το χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, η υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας δεν απαιτείται για το εν λόγω προϊόν. Ωστόσο, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εάν το προϊόν περιλαμβάνεται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο που θα απευθύνεται σε όλους τους γιατρούς οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφούν / χρησιμοποιούν πιογλιταζόνη. Πριν από τη διανομή του οδηγού συνταγογράφησης σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να συμφωνήσει ως προς το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, καθώς και ως προς ένα σχέδιο επικοινωνίας, με την αρμόδια εθνική αρχή.

- Το εκπαιδευτικό αυτό πακέτο έχει σκοπό να ενισχύσει την επίγνωση των σημαντικών αναγνωρισμένων κινδύνων καρκίνου της ουροδόχου κύστης και καρδιακής ανεπάρκειας και των συνολικών συστάσεων που προορίζονται για τη βελτιστοποίηση του ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου στο επίπεδο του ασθενούς.
- Το ιατρικό εκπαιδευτικό πακέτο πρέπει να περιέχει: Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, το φύλλο οδηγιών, καθώς και έναν Οδηγό Συνταγογράφησης.

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης πρέπει να επισημαίνει τα ακόλουθα:

- Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών συμπεριλαμβανομένου ότι η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής και να δίνεται έμφαση στην ανάγκη για τακτική αναθεώρηση του θεραπευτικού όφελους.
- Τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης και τις σχετικές συμβουλές ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και τις σχετικές συμβουλές ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Προσοχή στη χρήση σε ηλικιωμένους δεδομένων των κινδύνων που σχετίζονται με την ηλικία (ιδιαίτερα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, των καταγμάτων και της καρδιακής ανεπάρκειας).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΑΠΟ ΧΑΡΤΟΝΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 15 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.
Βλέπε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο.

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
60 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 Δισκία: EU/1/11/721/001
28 Δισκία: EU/1/11/721/002
30 Δισκία: EU/1/11/721/003
56 Δισκία: EU/1/11/721/004
60 Δισκία: EU/1/11/721/005
90 Δισκία: EU/1/11/721/006
98 Δισκία: EU/1/11/721/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Paglitaz 15 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 15 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΑΠΟ ΧΑΡΤΟΝΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 30 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.
Βλέπε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο.

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
60 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 Δισκία: EU/1/11/721/008
28 Δισκία: EU/1/11/721/009
30 Δισκία: EU/1/11/721/010
56 Δισκία: EU/1/11/721/011
60 Δισκία: EU/1/11/721/012
90 Δισκία: EU/1/11/721/013
98 Δισκία: EU/1/11/721/014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Paglitaz 30 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 30 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΑΠΟ ΧΑΡΤΟΝΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 45 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 45 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.
Βλέπε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο.

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
60 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 Δισκία: EU/1/11/721/015
28 Δισκία: EU/1/11/721/016
30 Δισκία: EU/1/11/721/017
56 Δισκία: EU/1/11/721/018
60 Δισκία: EU/1/11/721/019
90 Δισκία: EU/1/11/721/020
98 Δισκία: EU/1/11/721/021

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Paglitaz 45 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paglitaz 45 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Paglitaz 15 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Paglitaz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Paglitaz
3. Πώς να πάρετε το Paglitaz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Paglitaz
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Paglitaz και ποια είναι η χρήση του

Το Paglitaz περιέχει πιογλιταζόνη. Αυτό είναι ένα αντι-διαβητικό φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία του τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενου) σακχαρώδη διαβήτη, όταν η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη ή έχει αποτύχει να δουλέψει ικανοποιητικά. Αυτός ο τύπος σακχαρώδη διαβήτη συνήθως εμφανίζεται σε ενήλικες ασθενείς.

Το Paglitaz βοηθά στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματός σας όταν πάσχετε από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βοηθώντας τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα την ινσουλίνη που παράγει. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν το Paglitaz λειτουργεί 3 έως 6 μήνες μετά από τότε που αρχίσατε να το παίρνετε.

Το Paglitaz μπορεί να χορηγηθεί σε μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν μετφορμίνη, και που η θεραπεία με διατροφή και άσκηση δεν πέτυχε να ρυθμίσει τη γλυκόζη του αίματος ή μπορεί να προστεθεί σε άλλες θεραπείες (όπως μετφορμίνη, σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη) που έχουν αποτύχει να παρέχουν ικανοποιητικό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Paglitaz

Μην πάρετε το Paglitaz:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πιογλιταζόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν.
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο.
- εάν είχατε διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη που προκαλεί γρήγορη απώλεια βάρους, ναυτία ή εμετό).
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
- εάν έχετε αίμα στα ούρα σας που ο γιατρός σας δεν έχει ελέγξει.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Paglitaz:

- εάν συγκαταείτε νερό (κατακράτηση υγρών) ή έχετε προβλήματα καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα εάν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία μπορεί επίσης να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και οίδημα, πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- εάν έχετε κάποια συγκεκριμένη διαβητική οπτική διαταραχή που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα στο πίσω τμήμα του ματιού).
- εάν έχετε κύστει στις ωοθήκες σας (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να μείνετε έγκυος επειδή μπορεί να έχετε ξανά ωορρηξία όταν παίρνετε το Paglitaz. Εάν αυτό ισχύει για σας, χρησιμοποιείτε κατάλληλη αντισύλληψη για να αποφύγετε την πιθανότητα μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης.
- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι ή την καρδιά σας. Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Paglitaz πρέπει να δώσετε δείγμα αίματος για να ελεγχθεί η λειτουργία του συκωτιού σας. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα. Κάποιοι ασθενείς που έλαβαν Paglitaz και ινσουλίνη και είχαν μακρύ ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιοπάθεια ή προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε σημάδια καρδιακής ανεπάρκειας όπως ασυνήθιστη δύσπνοια ή γρήγορη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα).

Εάν παίρνετε το Paglitaz μαζί με άλλα φάρμακα για το διαβήτη, είναι πολύ πιθανό το σάκχαρο στο αίμα σας να πέσει κάτω από το φυσιολογικό επίπεδο (υπογλυκαιμία).

Μπορείτε επίσης να παρουσιάσετε μειωμένες τιμές στην εξέταση αίματος (αναιμία).

Σπασμένα οστά

Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα στις γυναίκες που ελάμβαναν πιογλιταζόνη. Ο γιατρός θα λάβει αυτό το δεδομένο υπόψη του κατά τη θεραπεία του διαβήτη σας.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Paglitaz

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συνήθως μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με άλλα φάρμακα ενόσω λαμβάνετε το Paglitaz. Ωστόσο, ορισμένα φάρμακα είναι ιδιαίτερα πιθανό να επηρεάσουν την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας:

- γεμφιπροζίλ (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Το σάκχαρο στο αίμα σας θα ελεγχθεί, και η δόση του Paglitaz μπορεί να πρέπει να αλλαχτεί.

Το Paglitaz με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε τα δισκία σας με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Να καταπίνετε τα δισκία μαζί με ένα ποτήρι νερό.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί να διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου αυτού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η πιογλιταζόνη δεν επιδρά στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών αλλά προσέξτε εάν

παρουσιάσετε μη φυσιολογική όραση.

Το Paglitaz περιέχει λακτόζη μονοϋδρική

Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Paglitaz.

3. Πώς να πάρετε το Paglitaz

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θα πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο μία φορά (άπαξ) ημερησίως. Εάν είναι απαραίτητο ο γιατρός σας θα σας συστήσει να λάβετε μία διαφορετική δόση. Εάν έχετε την εντύπωση πως η δράση του Paglitaz είναι ιδιαίτερα αδύνατη, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Όταν το Paglitaz χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη (όπως ινσουλίνη, χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλικλαζίδη, τολβουταμίδη) ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να παίρνετε μικρότερη δόση από τα φάρμακά σας αυτά.

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις σε περιοδικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της αγωγής με Paglitaz. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η κανονική ηπατική λειτουργία.

Εάν ακολουθείτε μία διαβητική δίαιτα, θα πρέπει να συνεχίσετε κανονικά αυτή τη δίαιτά σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με Paglitaz. Θα πρέπει να ελέγχετε το σωματικό βάρος σας σε τακτικά χρονικά διαστήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας, σε περίπτωση αύξησης του βάρους σας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν συνιστάται.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Paglitaz από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος πολύ περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος ή ένα παιδί πάρει το φάρμακό σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας άμεσα. Το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να πέσει κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα και μπορεί να αυξηθεί με τη λήψη ζάχαρης. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μερικούς κύβους ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή σακχαρούχο χυμό φρούτων.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Paglitaz

Να παίρνετε τα δισκία Paglitaz κάθε μέρα όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Ωστόσο εάν ξεχάσετε μια δόση, συνεχίστε κανονικά με την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Paglitaz

Τα δισκία Paglitaz πρέπει να χρησιμοποιούνται καθημερινά για να δράσουν αποτελεσματικά. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε τα δισκία Paglitaz, το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να ανέβει. Συζητείστε με τον γιατρό σας πριν σταματήσετε αυτή τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς έχουν εκδηλώσει τις εξής σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει εκδηλωθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Τα συμπτώματα είναι ασυνήθιστο λαχάνιασμα ή απότομη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα). Αν εκδηλώσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά αν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης έχει εκδηλωθεί όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Τα σημάδια και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίμα στα ούρα σας, πόνος κατά την ούρηση ή ξαφνική ανάγκη να ουρήσετε. Εάν εκδηλώσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Τοπικό πρήξιμο (οίδημα) έχει επίσης εκδηλωθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Σπασμένα κόκαλα έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα) σε γυναίκες ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Θολή όραση λόγω πρηξίματος (ή υγρού) στο πίσω μέρος του ματιού (μη γνωστή συχνότητα) έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε αυτό το σύμπτωμα για πρώτη φορά, αναφέρετέ το το συντομότερο δυνατόν στον γιατρό σας. Επίσης, αν έχετε ήδη θολή όραση και το σύμπτωμα χειροτερεύσει, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (η συχνότητα δεν είναι γνωστή) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, όπως κνίδωση και πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένους ασθενείς μετά τη χορήγηση Paglitaz είναι:

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος
- ανώμαλη όραση
- αύξηση βάρους
- μούδιασμα

όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή των κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)

μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αύξηση στα ένζυμα του συκωτιού
- αλλεργικές αντιδράσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένους ασθενείς όταν το Paglitaz χορηγήθηκε με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι:

πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος

- ζάλη
- αρθραλγία
- ανικανότητα
- οσφυαλγία
- λαχάνιασμα
- μικρή μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων
- μετεωρισμός

όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- σάκχαρο στα ούρα, πρωτεΐνες στα ούρα
- αύξηση στα ένζυμα
- αίσθηση ότι όλα γυρίζουν (ίλιγγος)
- εφίδρωση
- κόπωση
- αυξημένη όρεξη

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Paglitaz

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Paglitaz

- Η δραστική ουσία είναι η πιογλιταζόνη. Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό (E572).

Εμφάνιση του Paglitaz και περιεχόμενο της συσκευασίας

Λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά δισκία με κυρτά άκρα και με χαραγμένο τον αριθμό '15' στη μία επιφάνεια του δισκίου (διάμετρος δισκίου 7,0 mm).

Τα δισκία διατίθενται σε κουτιά των 14, 28, 30, 56, 60, 90 και 98 δισκίων σε συσκευασίες κυψέλης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

Παραγωγός

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 6060

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 654

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

Slovenská republika

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Suomi/Finland
KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Κύπρος
Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom
Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Paglitaz 30 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Paglitaz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Paglitaz
3. Πώς να πάρετε το Paglitaz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Paglitaz
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Paglitaz και ποια είναι η χρήση του

Το Paglitaz περιέχει πιογλιταζόνη. Αυτό είναι ένα αντι-διαβητικό φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία του τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενου) σακχαρώδη διαβήτη, όταν η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη ή έχει αποτύχει να δουλέψει ικανοποιητικά. Αυτός ο τύπος σακχαρώδη διαβήτη συνήθως εμφανίζεται σε ενήλικες ασθενείς.

Το Paglitaz βοηθά στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματός σας όταν πάσχετε από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βοηθώντας τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα την ινσουλίνη που παράγει. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν το Paglitaz λειτουργεί 3 έως 6 μήνες μετά από τότε που αρχίσατε να το παίρνετε.

Το Paglitaz μπορεί να χορηγηθεί σε μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν μετφορμίνη, και που η θεραπεία με διατροφή και άσκηση δεν πέτυχε να ρυθμίσει τη γλυκόζη του αίματος ή μπορεί να προστεθεί σε άλλες θεραπείες (όπως μετφορμίνη, σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη) που έχουν αποτύχει να παρέχουν ικανοποιητικό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Paglitaz

Μην πάρετε το Paglitaz:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πιογλιταζόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν.
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο.
- εάν είχατε διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη που προκαλεί γρήγορη απώλεια βάρους, ναυτία ή εμετό).
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
- εάν έχετε αίμα στα ούρα σας που ο γιατρός σας δεν έχει ελέγξει.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Paglitaz:

εάν συγκρατείτε νερό (κατακράτηση υγρών) ή έχετε προβλήματα καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα εάν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία μπορεί επίσης να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και οίδημα, πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας.

- εάν έχετε κάποια συγκεκριμένη διαβητική οπτική διαταραχή που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα στο πίσω τμήμα του ματιού).
- εάν έχετε κύστει στις ωοθήκες σας (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να μείνετε έγκυος επειδή μπορεί να έχετε ξανά ωορρηξία όταν παίρνετε το Paglitaz. Εάν αυτό ισχύει για σας, χρησιμοποιείτε κατάλληλη αντισύλληψη για να αποφύγετε την πιθανότητα μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης.
- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι ή την καρδιά σας. Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Paglitaz πρέπει να δώσετε δείγμα αίματος για να ελεγχθεί η λειτουργία του συκωτιού σας. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα. Κάποιοι ασθενείς που έλαβαν Paglitaz και ινσουλίνη και είχαν μακρύ ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιοπάθεια ή προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε σημάδια καρδιακής ανεπάρκειας όπως ασυνήθιστη δύσπνοια ή γρήγορη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα).

Εάν παίρνετε το Paglitaz μαζί με άλλα φάρμακα για το διαβήτη, είναι πολύ πιθανό το σάκχαρο στο αίμα σας να πέσει κάτω από το φυσιολογικό επίπεδο (υπογλυκαιμία).

Μπορείτε επίσης να παρουσιάσετε μειωμένες τιμές στην εξέταση αίματος (αναιμία).

Σπασμένα οστά

Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα στις γυναίκες που ελάμβαναν πιογλιταζόνη. Ο γιατρός θα λάβει αυτό το δεδομένο υπόψη του κατά τη θεραπεία του διαβήτη σας.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Paglitaz

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συνήθως μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με άλλα φάρμακα ενόσω λαμβάνετε το Paglitaz. Ωστόσο, ορισμένα φάρμακα είναι ιδιαίτερα πιθανό να επηρεάσουν την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας:

- γεμφιροξίλη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Το σάκχαρο στο αίμα σας θα ελεγχθεί, και η δόση του Paglitaz μπορεί να πρέπει να αλλαχτεί.

Το Paglitaz με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε τα δισκία σας με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Να καταπίνετε τα δισκία μαζί με ένα ποτήρι νερό.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί να διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου αυτού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η πιογλιταζόνη δεν επιδρά στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών αλλά προσέξτε εάν

παρουσιάσετε μη φυσιολογική όραση.

Το Paglitaz περιέχει λακτόζη μονοϋδρική

Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Paglitaz.

3. Πώς να πάρετε το Paglitaz

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θα πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο μία φορά (άπαξ) ημερησίως. Εάν είναι απαραίτητο ο γιατρός σας θα σας συστήσει να λάβετε μία διαφορετική δόση. Εάν έχετε την εντύπωση πως η δράση του Paglitaz είναι ιδιαίτερα αδύνατη, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Όταν το Paglitaz χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη (όπως ινσουλίνη, χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλικλαζίδη, τολβουταμίδη) ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να παίρνετε μικρότερη δόση από τα φάρμακά σας αυτά.

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις σε περιοδικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της αγωγής με Paglitaz. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η κανονική ηπατική λειτουργία.

Εάν ακολουθείτε μία διαβητική δίαιτα, θα πρέπει να συνεχίσετε κανονικά αυτή τη δίαιτά σας, κατά τη διάρκεια της αγωγής με Paglitaz. Θα πρέπει να ελέγχετε το σωματικό βάρος σας σε τακτικά χρονικά διαστήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας, σε περίπτωση αύξησης του βάρους σας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν συνιστάται.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Paglitaz από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος πολύ περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος ή ένα παιδί πάρει το φάρμακό σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, άμεσα. Το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να πέσει κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα και μπορεί να αυξηθεί με τη λήψη ζάχαρης. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μερικούς κύβους ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή σακχαρούχο χυμό φρούτων.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Paglitaz

Να παίρνετε τα δισκία Paglitaz κάθε μέρα όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Ωστόσο εάν ξεχάσετε μια δόση, συνεχίστε κανονικά με την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Paglitaz

Τα δισκία Paglitaz πρέπει να χρησιμοποιούνται καθημερινά για να δράσουν αποτελεσματικά. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε τα δισκία Paglitaz, το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να ανέβει. Συζητείστε με τον γιατρό σας πριν σταματήσετε αυτή τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς έχουν εκδηλώσει τις εξής σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει εκδηλωθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Τα συμπτώματα είναι ασυνήθιστο λαχάνιασμα ή απότομη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα). Αν εκδηλώσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά αν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης έχει εκδηλωθεί όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Τα σημάδια και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίμα στα ούρα σας, πόνος κατά την ούρηση ή ξαφνική ανάγκη να ουρήσετε. Εάν εκδηλώσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Τοπικό πρήξιμο (οίδημα) έχει επίσης εκδηλωθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Σπασμένα κόκαλα έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα) σε γυναίκες ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Θολή όραση λόγω πρηξίματος (ή υγρού) στο πίσω μέρος του ματιού (μη γνωστή συχνότητα) έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε αυτό το σύμπτωμα για πρώτη φορά, αναφέρετέ το το συντομότερο δυνατόν στον γιατρό σας. Επίσης, αν έχετε ήδη θολή όραση και το σύμπτωμα χειροτερεύσει, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (η συχνότητα δεν είναι γνωστή) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, όπως κνίδωση και πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένους ασθενείς μετά τη χορήγηση Paglitaz είναι:

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος
- ανώμαλη όραση
- αύξηση βάρους
- μούδιασμα

όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή των κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)

μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αύξηση στα ένζυμα του συκωτιού
- αλλεργικές αντιδράσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένους ασθενείς όταν το Paglitaz χορηγήθηκε με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι:

πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος

- ζάλη
- αρθραλγία
- ανικανότητα
- οσφυαλγία
- λαχάνιασμα
- μικρή μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων
- μετεωρισμός

όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- σάκχαρο στα ούρα, πρωτεΐνες στα ούρα
- αύξηση στα ένζυμα
- αίσθηση ότι όλα γυρίζουν (ίλιγγος)
- εφίδρωση
- κόπωση
- αυξημένη όρεξη

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Paglitaz

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Paglitaz

- Η δραστική ουσία είναι η πιογλιταζόνη. Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό (E572).

Εμφάνιση του Paglitaz και περιεχόμενο της συσκευασίας

Λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά δισκία με κυρτά άκρα (διάμετρος δισκίου 8,0 mm).

Τα δισκία διατίθενται σε κουτιά των 14, 28, 30, 56, 60, 90 και 98 δισκίων σε συσκευασίες κυψέλης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

Παραγωγός

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 6060

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 654

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

KRKA Sverige AB

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον έγκυρη

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Paglitaz 45 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Paglitaz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Paglitaz
3. Πώς να πάρετε το Paglitaz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Paglitaz
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Paglitaz και ποια είναι η χρήση του

Το Paglitaz περιέχει πιογλιταζόνη. Αυτό είναι ένα αντι-διαβητικό φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία του τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενου) σακχαρώδη διαβήτη, όταν η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη ή έχει αποτύχει να δουλέψει ικανοποιητικά. Αυτός ο τύπος σακχαρώδη διαβήτη συνήθως εμφανίζεται σε ενήλικες ασθενείς.

Το Paglitaz βοηθά στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματός σας όταν πάσχετε από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βοηθώντας τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα την ινσουλίνη που παράγει. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν το Paglitaz λειτουργεί 3 έως 6 μήνες μετά από τότε που αρχίσατε να το παίρνετε.

Το Paglitaz μπορεί να χορηγηθεί σε μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν μετφορμίνη, και που η θεραπεία με διατροφή και άσκηση δεν πέτυχε να ρυθμίσει τη γλυκόζη του αίματος ή μπορεί να προστεθεί σε άλλες θεραπείες (όπως μετφορμίνη, σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη) που έχουν αποτύχει να παρέχουν ικανοποιητικό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Paglitaz

Μην πάρετε το Paglitaz:

- σε περίπτωση υπερευαισθησίας (αλλεργίας) στην πιογλιταζόνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν.
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο.
- εάν είχατε διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη που προκαλεί γρήγορη απώλεια βάρους, ναυτία ή εμετό).
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
- εάν έχετε αίμα στα ούρα σας που ο γιατρός σας δεν έχει ελέγξει.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Paglitaz:

εάν συγκρατείτε νερό (κατακράτηση υγρών) ή έχετε προβλήματα καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα εάν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία μπορεί επίσης να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και οίδημα, πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας.

- εάν έχετε κάποια συγκεκριμένη διαβητική οπτική διαταραχή που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα στο πίσω τμήμα του ματιού).
- εάν έχετε κύστει στις ωοθήκες σας (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να μείνετε έγκυος επειδή μπορεί να έχετε ξανά ωορρηξία όταν παίρνετε το Paglitaz. Εάν αυτό ισχύει για σας, χρησιμοποιείτε κατάλληλη αντισύλληψη για να αποφύγετε την πιθανότητα μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης.
- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι ή την καρδιά σας. Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Paglitaz πρέπει να δώσετε δείγμα αίματος για να ελεγχθεί η λειτουργία του συκωτιού σας. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα. Κάποιοι ασθενείς που έλαβαν Paglitaz και ινσουλίνη και είχαν μακρύ ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιοπάθεια ή προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε σημάδια καρδιακής ανεπάρκειας όπως ασυνήθιστη δύσπνοια ή γρήγορη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα).

Εάν παίρνετε το Paglitaz μαζί με άλλα φάρμακα για το διαβήτη, είναι πολύ πιθανό το σάκχαρο στο αίμα σας να πέσει κάτω από το φυσιολογικό επίπεδο (υπογλυκαιμία).

Μπορείτε επίσης να παρουσιάσετε μειωμένες τιμές στην εξέταση αίματος (αναιμία).

Σπασμένα οστά

Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα στις γυναίκες που ελάμβαναν πιογλιταζόνη. Ο γιατρός θα λάβει αυτό το δεδομένο υπόψη του κατά τη θεραπεία του διαβήτη σας.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Paglitaz

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συνήθως μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με άλλα φάρμακα, ενόσω λαμβάνετε το Paglitaz. Ωστόσο, ορισμένα φάρμακα είναι ιδιαίτερα πιθανό να επηρεάσουν την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας:

- γεμφιροξίλη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Το σάκχαρο στο αίμα σας θα ελεγχθεί, και η δόση του Paglitaz μπορεί να πρέπει να αλλαχτεί.

Το Paglitaz με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε τα δισκία σας με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Να καταπίνετε τα δισκία μαζί με ένα ποτήρι νερό.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου αυτού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η πιογλιταζόνη δεν επιδρά στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών αλλά προσέξτε εάν

παρουσιάσετε μη φυσιολογική όραση.

Το Paglitaz περιέχει λακτόζη μονοϋδρική

Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Paglitaz.

3. Πώς να πάρετε το Paglitaz

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θα πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο μία φορά (άπαξ) ημερησίως. Εάν είναι απαραίτητο ο γιατρός σας θα σας συστήσει να λάβετε μία διαφορετική δόση. Εάν έχετε την εντύπωση πως η δράση του Paglitaz είναι ιδιαίτερα αδύνατη, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Όταν το Paglitaz χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη (όπως ινσουλίνη, χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδα, γλικλαζίδη, τολβουταμίδα) ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να παίρνετε μικρότερη δόση από τα φάρμακά σας αυτά.

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις σε περιοδικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της αγωγής με Paglitaz. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η κανονική ηπατική λειτουργία.

Εάν ακολουθείτε μία διαβητική δίαιτα, θα πρέπει να συνεχίσετε κανονικά αυτή τη δίαιτά σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με Paglitaz. Θα πρέπει να ελέγχετε το σωματικό βάρος σας σε τακτικά χρονικά διαστήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας, σε περίπτωση αύξησης του βάρους σας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν συνιστάται.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Paglitaz από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος πολύ περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος ή ένα παιδί πάρει το φάρμακό σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας άμεσα. Το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να πέσει κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα και μπορεί να αυξηθεί με τη λήψη ζάχαρης. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μερικούς κύβους ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή σακχαρούχο χυμό φρούτων.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Paglitaz

Να παίρνετε τα δισκία Paglitaz, κάθε μέρα, όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Ωστόσο εάν ξεχάσετε μια δόση, συνεχίστε κανονικά με την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Paglitaz

Τα δισκία Paglitaz πρέπει να χρησιμοποιούνται καθημερινά για να δράσουν αποτελεσματικά. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε τα δισκία Paglitaz, το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να ανέβει. Συζητείστε με τον γιατρό σας πριν σταματήσετε αυτή τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς έχουν εκδηλώσει τις εξής σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει εκδηλωθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Τα συμπτώματα είναι ασυνήθιστο λαχάνιασμα ή απότομη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα). Αν εκδηλώσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά αν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης έχει εκδηλωθεί όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Τα σημάδια και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίμα στα ούρα σας, πόνος κατά την ούρηση ή ξαφνική ανάγκη να ουρήσετε. Εάν εκδηλώσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Τοπικό πρήξιμο (οίδημα) έχει επίσης εκδηλωθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Σπασμένα κόκαλα έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα) σε γυναίκες ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Θολή όραση λόγω πρηξίματος (ή υγρού) στο πίσω μέρος του ματιού (μη γνωστή συχνότητα) έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε αυτό το σύμπτωμα για πρώτη φορά, αναφέρετέ το το συντομότερο δυνατόν στον γιατρό σας. Επίσης, αν έχετε ήδη θολή όραση και το σύμπτωμα χειροτερεύσει, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (η συχνότητα δεν είναι γνωστή) σε ασθενείς που παίρνουν Paglitaz. Αν εκδηλώσετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, όπως κνίδωση και πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένους ασθενείς μετά τη χορήγηση Paglitaz είναι:

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος
- ανώμαλη όραση
- αύξηση βάρους
- μούδιασμα

όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή των κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)

μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αύξηση στα ένζυμα του συκωτιού
- αλλεργικές αντιδράσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένους ασθενείς όταν το Paglitaz χορηγήθηκε με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι:

πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος

- ζάλη
- αρθραλγία
- ανικανότητα
- οσφυαλγία
- λαχάνιασμα
- μικρή μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων
- μετεωρισμός

όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- σάκχαρο στα ούρα, πρωτεΐνες στα ούρα
- αύξηση στα ένζυμα
- αίσθηση ότι όλα γυρίζουν (ίλιγγος)
- εφίδρωση
- κόπωση
- αυξημένη όρεξη

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Paglitaz

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Paglitaz

- Η δραστική ουσία είναι η πιογλιταζόνη. Κάθε δισκίο περιέχει 45 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό (E572).

Εμφάνιση του Paglitaz και περιεχόμενο της συσκευασίας

Λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά δισκία με κυρτά άκρα και με χαραγμένο τον αριθμό '45' στη μία επιφάνεια του δισκίου (διάμετρος δισκίου 10,0 mm).

Τα δισκία διατίθενται σε κουτιά των 14, 28, 30, 56, 60, 90 και 98 δισκίων σε συσκευασίες κυψέλης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

Παραγωγός

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 6060

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 654

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

KRKA Sverige AB

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον έγκυρη