

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Paglitaz 15 mg tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

88,83 mg laktóz tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tabletta, egyik oldalán „15” feljeléssel (7,0 mm átmérőjű).

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A pioglitazon 2-es típusú diabetes mellitus második vagy harmadik vonalbeli kezelésére javasolt az alábbiak szerint:

#### **monoterápiában**

- olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés ellenjavallat, illetve intolerancia miatt nem megfelelő.

#### **kettős orális kezelésként kombinációban**

- metforminnal olyan felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetében, akiknél a maximálisan tolerálható dózisban adott orális metformin monoterápia ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen;
- egy szulfonilureával, kizárólag olyan felnőtt betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfonilurea monoterápia ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen.

#### **hármass orális kezelésként kombinációban**

- metforminnal és egy szulfonilureával, olyan felnőtt betegeknél (különösen túlsúlyosaknál), akiknél a kettős orális kombináció ellenére a glykaemiás kontroll nem kielégítő.
- a pioglitazon inzulinnal kombinációban is javallt olyan, 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a glykaemiás kontroll inzulin mellett nem kielégítő, és a metformin ellenjavallat vagy intolerancia miatt nem alkalmazható (lásd 4.4 pont).

A pioglitazon-kezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA1c érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyének fennmaradását (lásd 4.4 pont).

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

A pioglitazon-kezelés naponta egyszer 15 mg-mal vagy 30 mg-mal kezdhető. Az adag fokozatosan emelhető napi egyszeri 45 mg-ig.

Inzulinnal való kombináció esetén a jelenlegi inzulinadag folytatható a pioglitazon-kezelés elkezdésekor. Ha a betegek hypoglykaemiáról számolnak be, az inzulin adagját csökkenteni kell.

### Különleges betegcsoportok

#### Időskorú betegek

Időskorú betegek esetében az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni, és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazont inzulinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás (kreatinin clearance > 4 ml/perc) esetén nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Dializált betegek körében nem áll rendelkezésre tapasztalat, ezért ilyen betegek esetében a pioglitazon nem alkalmazható.

#### Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodás esetében a pioglitazon nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Gyermekek

A pioglitazon biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A pioglitazon tablettákat szájon át, naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezések között kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni.

## 4.3 Ellenjavallatok

A pioglitazon alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- fennálló szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I – IV).
- májkárosodás.
- diabéteszes ketoacidosis.
- húgyhólyag carcinoma vagy húgyhólyag carcinoma a kórtörténetben.
- kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja a fennálló szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. előzetes miokardiális infarktus vagy tüneteket

okozó koronária betegség, illetve idős kor), a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni a kezelést, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeknél figyelni kell szívelégtelenség jeleire és tüneteire, a testtömeg növekedésére vagy oedemára, különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően egyes esetekben szívelégtelenség kialakulását jelezték pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása esetén, vagy akiknél az anamnézisben szívelégtelenség szerepelt. A betegeknél a pioglitazon és az inzulin kombinált alkalmazása esetén figyelni kell a szívelégtelenség jeleit és tüneteit, a testtömeg növekedését vagy az oedemát. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazása egyaránt folyadékretenciót okoz, egyidejű adásuk fokozhatja az oedema kockázatát. A forgalomba hozatalt követően perifériás ödéma és szívelégtelenség eseteit jelentették olyan betegeknél, akik pioglitazont és nem szteroid gyulladáscsökkentőket, köztük szelektív COX-2-gátlókat alkalmaztak egyidejűleg. A kardiális állapot bármely romlása esetén a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon-vizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, maximum 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta, mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

### Időskorú betegek

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt időskorú betegeknél az inzulinnal történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Időskorú betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

### Húgyhólyag carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló meta-análízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrákot a pioglitazonnal kezelt (12506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10212 beteg közül 7 esetben, 0,07%)  $HR = 2,64$  (95% CI 1,11-6,31;  $p = 0,029$ ). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert a hólyagrák diagnózisát megelőzően kevesebb mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknél fennáll a hólyagrák kismértékben fokozott kockázata, különösen a leghosszabb időtartamon át, illetve a legnagyobb kumulatív dózissal kezelt esetében. A lehetséges kockázat rövid távú kezelés során sem zárható ki.

A pioglitazon-kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén). A pioglitazon-kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizelési inger jelentkezik.

### A májfunkció ellenőrzése

A forgalomba hozatal után ritkán hepatocellularis diszfunkcióról számoltak be (lásd 4.8 pont), ezért ajánlott a pioglitazont szedő betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a pioglitazon-kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Pioglitazon-kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek ( $ALAT > 2,5$ -szerese a normál érték felső határának), vagy májbetegségre utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

A pioglitazon-terápia elkezdését követően a májenzimsszintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALAT szintek a normál tartomány háromszorosa fölé emelkednek a pioglitazon-terápia során, a májenzimsszinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALAT a normál tartomány felső szintjének háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha rendellenes májműködésre utaló tünetek jelennek meg, köztük egyértelmű okkal nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A pioglitazon-kezelés folytatásáról való döntést a laboratóriumi értékelésekig a klinikai állapot megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

### Hízás

A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatok során dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodása és esetenként a folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a testtömeg-növekedés a szívelégtelenség egyik tünete lehet, ezért a testtömeg szoros ellenőrzése szükséges. A diabetes mellitus kezelésének része a diétás kontroll. A betegeket figyelmeztetni kell a kalóriakontroll szigorú betartására.

### Hematológia

A pioglitazon-kezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokrit érték kismértékű csökkenését (4%, ill. 4,1% relatív csökkenés) figyelték meg, amely összhangban áll a hemodilúcióval. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollált vizsgálatokban a metforminnal (3-4%-os hemoglobinszint és 3,6-4,1%-os hematokrit érték relatív csökkenés), valamint kisebb mértékben a szulfonilureával és inzulinnal kezelt betegek (1%-2%-os hemoglobinszint és 1%-3,2%-os hematokrit érték relatív csökkenés) esetében is.

### Hypoglykaemia

A megnövekedett inzulinérzékenység következtében a pioglitazont szulfonilurea készítménnyel kettős vagy hármas orális kombinációban vagy a pioglitazont inzulinnal kettős kombinációban alkalmazó betegeknél fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata, és szükségessé válhat a szulfonilurea vagy az inzulin adagjának csökkentése.

### Szembetegségek

Tiazolidin-dionokkal – beleértve a pioglitazont – kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően a látásélesség csökkenésével járó diabeteszes macula oedema friss kialakulásáról vagy rosszabbodásáról számoltak be. Ezen betegek közül soknál jelentkezett egyidejű perifériás oedema. Nem tisztázott, hogy van-e közvetlen kapcsolat a pioglitazon és a macula oedema között, de a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, ha a beteg a látásélesség zavaráról számol be. Ekkor meg kell fontolni a szemészeti kivizsgálást.

### Egyéb

A maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, kontrollált, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100, pioglitazonnal és 7400, komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték.

Töréseket a pioglitazont szedő nők 2,6%-ánál, míg a komparátorral kezelt nők 1,7%-ánál észleltek. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%).

A számított törési incidencia a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 beteg-év és a komparátorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 beteg-év volt. Ezért ebben az adatállományban az észlelt törési kockázat emelkedése pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 beteg-év.

A 3,5 éves időtartamú, kardiovaszkuláris kockázatot elemző PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%; 1,0 törés/100 beteg-év), míg a 905, komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%; 0,5 törés/100 beteg-év) szenvedett törést. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%).

Néhány epidemiológiai vizsgálat a csonttörés kockázatának hasonló emelkedésére utalt férfiaknál és nőknél.

A pioglitazonnal kezelt betegek hosszú távú gondozásában figyelembe kell venni a törések kockázatát.

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycystás ovarium szindrómás betegeknél újra megindulhat az ovuláció. Ilyen esetekben fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegnek tudnia kell a teherbeesés kockázatáról, és ha a beteg gyermeket kíván vállalni vagy teherbe esik, a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.6 pont).

Citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) való együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni. A glykaemiás kontrollt szorosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A Paglitaz tableta laktóz-monohidrátot tartalmaz, ezért ritkán előforduló örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokban a pioglitazonnak nem volt lényeges hatása a digoxin, warfarin, fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon szulfonilureával történő együttes alkalmazása során nem gyakorolt hatást a szulfonilurea farmakokinetikájára. Humán vizsgálatokban nem mutattak ki induktor hatást az indukálható fő citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4 esetén. *In vitro* vizsgálatokban nem tapasztaltak gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-gátlók, HMGCoA-reduktáz inhibitorok) kölsönhatások nem várhatók.

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke a háromszorosára nő. Mivel a dóziszfüggő nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, gemfibrozillal történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke 54%-kal csökken. Rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának emelése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok a pioglitazon terhesség során történő alkalmazásának biztonságosságáról. Állatvizsgálatokban a pioglitazon a magzat növekedésének visszamaradását okozta. Ez a pioglitazonnak az anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatt előforduló megnövekedett inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét. E mechanizmus humán jelentősége nem tisztázott, és a pioglitazon a terhesség időtartama alatt nem alkalmazható.

## Szoptatás

A pioglitazon jelenlétét kimutatták patkányok anyatejében. Nem ismeretes, hogy a pioglitazon kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a pioglitazon nem adható szoptató nőknek.

## Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt hatással a párzásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre.

### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pioglitazon nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Látászavarokat tapasztaló betegeknek azonban óvatosságnak kell lenniük gépjárművezetés és gépek kezelése közben.

### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kettős-vak vizsgálatokban, pioglitazon-kezelésben részesülő betegeknél a placebohoz képest nagyobb arányban ( $> 0,5\%$ ) és egynél több esetben észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva.

A gyakorisági kategóriák definíciója:

- Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )
- Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
- Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )
- Ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ )
- Nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ )
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

| Mellékhatás                                                        | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |             |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                                                                    | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |             |
|                                                                    |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal  |
| <b>Fertőző<br/>betegségek és<br/>parazita-<br/>fertőzések</b>      |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| felső légúti<br>fertőzések                                         | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori     |
| bronchitis                                                         |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori     |
| sinusitis                                                          | nem<br>gyakori                                                        | nem<br>gyakori    | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |
| <b>Vérképzőszervi<br/>és<br/>nyirokrendszeri<br/>betegségek és</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |             |

| Mellékhatás                                                                                                              | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                                                                                                                          | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |             |
|                                                                                                                          |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal  |
| <b>tünetek</b>                                                                                                           |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| anaemia                                                                                                                  |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |             |
| <b>Immunrendszeri<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                                      |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| túlérzékenység és<br>allergiás reakciók <sup>1</sup>                                                                     | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert  |
| <b>Anyagcsere- és<br/>táplálkozási<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                     |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| hypoglycaemia                                                                                                            |                                                                       |                   | nem gyakori           | nagyon<br>gyakori                             | gyakori     |
| fokozott étvágy                                                                                                          |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |             |
| <b>Idegrendszeri<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                                       |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| hypoesthesia                                                                                                             | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori     |
| fejfájás                                                                                                                 |                                                                       | gyakori           | nem gyakori           |                                               |             |
| szédülés                                                                                                                 |                                                                       |                   | gyakori               |                                               |             |
| álmatlanság                                                                                                              | nem<br>gyakori                                                        | nem<br>gyakori    | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |
| <b>Szembetegségek<br/>és szemészeti<br/>tünetek</b>                                                                      |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| látászavar <sup>2</sup>                                                                                                  | gyakori                                                               | gyakori           | nem gyakori           |                                               |             |
| macula oedema <sup>3</sup>                                                                                               | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert  |
| <b>A fül és az<br/>egyensúly-<br/>érzékelő szerv<br/>betegségei és<br/>tünetei</b>                                       |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| forgó jellegű<br>szédülés                                                                                                |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |             |
| <b>Szívbetegségek és<br/>a szívvel<br/>kapcsolatos<br/>tünetek</b>                                                       |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| szívelégtelenség <sup>4</sup>                                                                                            |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori     |
| <b>Jó-, rosszindulatú<br/>és nem<br/>meghatározott<br/>daganatok<br/>(beleértve a<br/>cisztákat és<br/>polipokat is)</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| húgyhólyag                                                                                                               | nem                                                                   | nem               | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |

| Mellékhatás                                                                  | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |                |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|----------------|
|                                                                              | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |                |
|                                                                              |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal     |
| carcinoma                                                                    | gyakori                                                               | gyakori           |                       |                                               |                |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>       |                                                                       |                   |                       |                                               |                |
| dyspnoe                                                                      |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori        |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                                |                                                                       |                   |                       |                                               |                |
| flatulentia                                                                  |                                                                       | nem gyakori       | gyakori               |                                               |                |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>                    |                                                                       |                   |                       |                                               |                |
| verejtékezés                                                                 |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |                |
| csonttörés <sup>5</sup>                                                      | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori        |
| arthralgia                                                                   |                                                                       | gyakori           |                       | gyakori                                       | gyakori        |
| hátfájdalom                                                                  |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori        |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                                |                                                                       |                   |                       |                                               |                |
| haematuria                                                                   |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |                |
| glycosuria                                                                   |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                |
| proteinuria                                                                  |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                |
| <b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>    |                                                                       |                   |                       |                                               |                |
| erectilis dysfunctio                                                         |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |                |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>              |                                                                       |                   |                       |                                               |                |
| oedema                                                                       |                                                                       |                   |                       |                                               | nagyon gyakori |
| fáradtságérzet                                                               |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                |
| <b>Laboratóriumi és</b>                                                      |                                                                       |                   |                       |                                               |                |

| Mellékhatás                                            | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |            |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|------------|
|                                                        | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |            |
|                                                        |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal |
| <b>egyéb vizsgálatok eredményei</b>                    |                                                                       |                   |                       |                                               |            |
| testtömeg-növekedés <sup>6</sup>                       | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori    |
| a vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése        |                                                                       |                   |                       | gyakori                                       |            |
| laktát-dehidrogenázszint emelkedése                    |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |            |
| alanin aminosztransferáz-szint emelkedése <sup>7</sup> | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert |

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

<sup>1</sup> A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknél. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

<sup>2</sup> Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgorában és törésmutatójában bekövetkező átmeneti változások következménye, amint azt más, vércukorszintet csökkentő kezelések esetében is megfigyelték.

<sup>3</sup> Oedemát a több mint 1 éven át pioglitazonnal kezelt betegek 6-9%-ánál jeleztek a kontrollós klinikai vizsgálatokban. Az összehasonlító csoportokban (szulfonilurea, metformin) az oedema aránya 2-5% volt. A jelentett oedema esetek általában enyhék, ill. mérsékelték voltak, és rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

<sup>4</sup> Kontrollós klinikai vizsgálatokban a pioglitazont szedők körében a jelentett szívelégtelenség incidenciája azonos volt a placebo csoportban, valamint a metforminnal, ill. a szulfonilureával kezelt betegek körében megfigyelt szinttel, azonban nőtt, ha inzulinnal együttesen alkalmazták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt pioglitazon esetében, mint a placebo-csoportban, ha inzulint tartalmazó kezelés mellett alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban a pioglitazont és inzulint kapó betegeknél a szívelégtelenség nagyobb arányát figyelték meg a 65 éves vagy idősebb betegeknél, mint 65 évesnél fiatalabb betegeknél (9,7% szemben a 4,0%-kal). Pioglitazon nélkül inzulinnal kezelt betegeknél a szívelégtelenség aránya 8,2% volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél, szemben a 65 évesnél fiatalabb betegeknél észlelt 4,0%-kal. Szívelégtelenséget jelentettek a pioglitazon szedése kapcsán a forgalomba hozatalt követően, és gyakrabban jelentették, ha a pioglitazont inzulinnal együttesen alkalmazták, vagy ha szívelégtelenség szerepelt az anamnézisben.

<sup>5</sup> Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollós, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100, pioglitazonnal és 7400, komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzését. A pioglitazont szedő nőknél a törések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal, ill.

komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%), míg a 905, komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%) szenvedett törést. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%).

<sup>6</sup> Aktív komparátorral végzett kontrollos vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testtömeg-növekedés egy év alatt 2-3 kg volt. Ez hasonló ahhoz, amit egy szulfonilurea aktív komparátor csoportban tapasztaltak. A kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon több mint egy éves kezelést követően átlagosan 1,5 kg-os, míg a szulfonilureához adott pioglitazon átlagosan 2,8 kg-os testtömeg-növekedést eredményezett. Az összehasonlító csoportokban a szulfonilurea hozzáadása a metforminhoz átlagosan 1,3 kg-os testtömeg-növekedéshez, míg a metformin hozzáadása a szulfonilureához átlagosan 1,0 kg-os testtömeg-vesztéshez vezetett.

<sup>7</sup> A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALAT-emelkedés incidenciája azonos volt a placebo esetén észlelttel, de kevesebb volt, mint amit a metformin, ill. a szulfonilurea összehasonlító csoportokban megfigyeltek. A pioglitazon-kezelés során csökkent a májenzimsszintek átlagértéke. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint ritkán előfordult májenzimsszint-emelkedés és hepatocellularis diszfunkció. Bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazoltak.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

#### Tünetek

A klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb, 45 mg/nap dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett bevétel 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napon keresztül, amelynek kapcsán nem jelentkezett semmilyen tünet sem.

Hypoglykaemia szulfonilureával illetve inzulinnal való kombinált kezelés során fordulhat elő.

#### Kezelés

Túlادagolás esetén tüneti és általános támogató kezelés végzendő.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszintcsökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BG03.

#### Hatásmechanizmus

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus magreceptorok (peroxisomális proliferator aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében állatokban a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejteinek inzulinérzékenysége fokozódik. A pioglitazon-kezelés csökkenti a máj glukóztermelését, és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glukózhasznosítás mértékét.

#### Farmakodinámiás hatások

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glykaemiás kontrollja

javul. A jobb glykaemiás kontroll révén csökkennek az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (azaz  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  megjelenése a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan-Meier analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegekénél, a pioglitazon csoporthoz képest. Két év után a glykaemiás kontroll ( $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, a gliklaziddal kezelt betegek 50%-ánál egyensúlyban volt. Egy két évig tartó vizsgálatban metformin tartalmú kombinációs kezelésben hasonlították össze a pioglitazont gliklaziddal. Egy év után a szénhidrát-anyagcsere állapota, melyet a  $HbA_{1c}$  kiindulási értéktől való átlagos eltéréssel mértek, hasonló volt mindkét kezelési csoportban. A második év során a  $HbA_{1c}$  érték romlása kisebb mértékű volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezeltében.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél három hónapos optimalizált inzulinkezelés ellenére nem volt kielégítő a glykaemiás kontroll, és pioglitazon- vagy placebo-kezelésre randomizálták őket 12 hónapon át. A pioglitazon-csoportban 0,45%-os átlagos  $HbA_{1c}$  csökkenést mértek a továbbra is inzulin-monoterápiát kapó csoporthoz képest, és a pioglitazon-csoportban az inzulin adagját csökkentették.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiinduláshoz képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia versus placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18 hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon-kezelést szignifikáns testtömeg-növekedés kísérte. A visceralis zsírállomány szignifikánsan csökkent, míg az extra-abdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid- és szabad zsírsav-koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterinszintek emelkedését figyelték meg, az LDL-koleszterinszintek kismértékű, de klinikailag nem jelentős növekedésével. Maximum két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, metformin- vagy gliklazid-kezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsav szintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin szinteket, míg metformin- és gliklazid-kezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban - a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén - az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon csökkentette a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásaitól, és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

A PROactive vizsgálatban, mely egy 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat volt, a meglévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez pioglitazont vagy placebót adtak 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt; a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával. A bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több volt szükséges: miokardiális infarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy coronaria bypass graft akut coronaria szindróma, coronaria betegség vagy perifériás artériás obstruktív betegség. A betegek majdnem felénél volt az anamnézisben miokardiális infarktus és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél fennállt legalább két kardiovaszkuláris bevonási kritérium az anamnézisben. Majdnem minden személy (95%) kapott kardiovaszkuláris gyógyszert (béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin II antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, nitrátok, diuretikumok, acetil-szalicilsav, sztatinok, fibrátok).

Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (mely a bármely okból eredő mortalitás, a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, a stroke, az akut koronária szindróma, a lábszár vagy combamputáció, koronária revaszkularizáció és az alsó végtag revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az ödéma, a testtömeg-növekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését.

## Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a pioglitazon vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, Gyermekek).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A változatlan formájú pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2-60 mg dózis bevételét követően arányosan emelkedtek. A steady state állapot 4-7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, ill. a metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biológiai hozzáférhetősége nagyobb mint 80%.

### Eloszlás

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 0,25 l/kg.  
A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

### Biotranszformáció

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilénecsoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450<sub>2C8</sub> izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzimok is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembevételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyforma mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembevételével az M-IV metabolit hozzájárulása a hatékonysághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatékonysága minimális.

*In vitro* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4) a pioglitazon nem indukálja.

Az interakciós vizsgálatok szerint a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) a beszámolók szerint emeli, ill. csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

### Elimináció

Jelzett pioglitazon embernek történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan formájú pioglitazont csak kis mennyiségben lehetett kimutatni mind a vizeletben, mind a székletben. A változatlan formájú pioglitazon átlagos plazma eliminációs felezési ideje 5-6 óra, míg az összes aktív metabolitjáé 16-23 óra.

## Időskorú betegek

A steady state farmakokinetika hasonló a 65 évesnél fiatalabb és idősebb emberek esetében.

## Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon per os clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja nem változik.

## Májkárosodás

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Toxikológiai vizsgálatokban a haemodilútióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus kardiális hypertrophiával járó plazmatérfogat expanzió következetesen kimutatható volt egereknek, patkányoknak, kutyáknak és majmoknak adott ismételt dózisokat követően. Ezen felül fokozott mértékű zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, így módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatssorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyag epithelium hyperplasia (hímek és nőstények), ill. daganatok (hímek) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányokon végzett, 24 hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokristályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányokon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Sem kutyákban, sem majmokban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát 12 hónapos pioglitazon-kezelést követően.

A familiáris adenomatosus polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidindion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismeretes.

Környezeti kockázatbecslés (ERA): a pioglitazon klinikai alkalmazásától nem várható környezeti hatás.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

laktóz-monohidrát  
hidroxipropilcellulóz (E463)

kroszkarmellóz-nátrium  
magnézium-sztearát (E572)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC-Al fólia), dobozonként 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012.03.21

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Paglitaz 30 mg tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

176,46 mg laktóz tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tabletta (8,0 mm átmérőjű).

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A pioglitazon 2-es típusú diabetes mellitus második vagy harmadik vonalbeli kezelésére javasolt az alábbiak szerint:

#### **monoterápiában**

- olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés ellenjavallat, illetve intolerancia miatt nem megfelelő.

#### **kettős orális kezelésként kombinációban**

- metforminnal olyan felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetében, akiknél a maximálisan tolerálható dózisban adott orális metformin monoterápia ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen;
- egy szulfonilureával, kizárólag olyan felnőtt betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfonilurea monoterápia ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen.

#### **hármass orális kezelésként kombinációban**

- metforminnal és egy szulfonilureával, olyan felnőtt betegeknél (különösen túlsúlyosaknál), akiknél a kettős orális kombináció ellenére a glykaemiás kontroll nem kielégítő.
- a pioglitazon inzulinnal kombinációban is javallt olyan, 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a glykaemiás kontroll inzulin mellett nem kielégítő, és a metformin ellenjavallat vagy intolerancia miatt nem alkalmazható (lásd 4.4 pont).

A pioglitazon-kezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA1c érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyének fennmaradását (lásd 4.4 pont).

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

A pioglitazon-kezelés naponta egyszer 15 mg-mal vagy 30 mg-mal kezdhető. Az adag fokozatosan emelhető napi egyszeri 45 mg-ig.

Inzulinnal való kombináció esetén a jelenlegi inzulinadag folytatható a pioglitazon-kezelés elkezdésekor. Ha a betegek hypoglykaemiáról számolnak be, az inzulin adagját csökkenteni kell.

### Különleges betegcsoportok

#### Időskorú betegek

Időskorú betegek esetében az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni, és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazont inzulinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás (kreatinin clearance > 4 ml/perc) esetén nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Dializált betegek körében nem áll rendelkezésre tapasztalat, ezért ilyen betegek esetében a pioglitazon nem alkalmazható.

#### Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodás esetében a pioglitazon nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Gyermekek

A pioglitazon biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A pioglitazon tablettákat szájon át, naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezések között kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni.

## 4.3 Ellenjavallatok

A pioglitazon alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- fennálló szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I – IV).
- májkárosodás.
- diabéteszes ketoacidosis.
- húgyhólyag carcinoma vagy húgyhólyag carcinoma a kórtörténetben.
- kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja a fennálló szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. előzetes miokardiális infarktus vagy tüneteket

okozó koronária betegség, illetve idős kor), a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni a kezelést, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeknél figyelni kell szívelégtelenség jeleire és tüneteire, a testtömeg növekedésére vagy oedemára, különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően egyes esetekben szívelégtelenség kialakulását jelezték pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása esetén, vagy akiknél az anamnézisben szívelégtelenség szerepelt. A betegeknél a pioglitazon és az inzulin kombinált alkalmazása esetén figyelni kell a szívelégtelenség jeleit és tüneteit, a testtömeg növekedését vagy az oedemát. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazása egyaránt folyadékretenciót okoz, egyidejű adásuk fokozhatja az oedema kockázatát. A forgalomba hozatalt követően perifériás ödéma és szívelégtelenség eseteit jelentették olyan betegeknél, akik pioglitazont és nem szteroid gyulladáscsökkentőket, köztük szelektív COX-2-gátlókat alkalmaztak egyidejűleg. A kardiális állapot bármely romlása esetén a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon-vizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, maximum 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta, mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

### Időskorú betegek

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt időskorú betegeknél az inzulinnal történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Időskorú betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

### Húgyhólyag carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló meta-análízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrákot a pioglitazonnal kezelt (12506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10212 beteg közül 7 esetben, 0,07%)  $HR = 2,64$  (95% CI 1,11-6,31;  $p = 0,029$ ). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert, a hólyagrák diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknél fennáll a hólyagrák kismértékben fokozott kockázata, különösen a leghosszabb időtartamon át, illetve a legnagyobb kumulatív dózissal kezelt esetében. A lehetséges kockázat rövid távú kezelés során sem zárható ki.

A pioglitazon-kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén). A pioglitazon-kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizeletürítési inger jelentkezik.

### A májfunkció ellenőrzése

A forgalomba hozatal után ritkán hepatocellularis diszfunkcióról számoltak be (lásd 4.8 pont), ezért ajánlott a pioglitazont szedő betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a pioglitazon-kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Pioglitazon-kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek ( $ALAT > 2,5$ -szerese a normál érték felső határának), vagy májbetegségre utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

A pioglitazon-terápia elkezdését követően a májenzimszintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALAT szintek a normál tartomány háromszorosa fölé emelkednek a pioglitazon-terápia során, a májenzimszinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALAT a normál tartomány felső szintjének háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha rendellenes májműködésre utaló tünetek jelennek meg, köztük egyértelmű okkal nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A pioglitazon-kezelés folytatásáról való döntést a laboratóriumi értékelésekig a klinikai állapot megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

### Hízás

A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatok során dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodása és esetenként a folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a testtömeg-növekedés a szívelégtelenség egyik tünete lehet, ezért a testtömeg szoros ellenőrzése szükséges. A diabetes mellitus kezelésének része a diétás kontroll. A betegeket figyelmeztetni kell a kalóriakontroll szigorú betartására.

### Hematológia

A pioglitazon-kezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokrit érték kismértékű csökkenését (4%, ill. 4,1% relatív csökkenés) figyelték meg, amely összhangban áll a hemodilúcióval. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollos vizsgálatokban a metforminnal (3-4%-os hemoglobinszint és 3,6-4,1%-os hematokrit érték relatív csökkenés), valamint kisebb mértékben a szulfonilureával és inzulinnal kezelt betegek (1%-2%-os hemoglobinszint és 1%-3,2%-os hematokrit érték relatív csökkenés) esetében is.

### Hypoglykaemia

A megnövekedett inzulinérzékenység következtében a pioglitazont szulfonilurea készítménnyel kettős vagy hármas orális kombinációban vagy a pioglitazont inzulinnal kettős kombinációban alkalmazó betegeknél fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata, és szükségessé válhat a szulfonilurea vagy az inzulin adagjának csökkentése.

### Szembetegségek

Tiazolidin-dionokkal – beleértve a pioglitazont – kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően a látásélesség csökkenésével járó diabeteszes macula oedema friss kialakulásáról vagy rosszabbodásáról számoltak be. Ezen betegek közül soknál jelentkezett egyidejű perifériás oedema. Nem tisztázott, hogy van-e közvetlen kapcsolat a pioglitazon és a macula oedema között, de a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, ha a beteg a látásélesség zavaráról számol be. Ekkor meg kell fontolni a szemészeti kivizsgálást.

### Egyéb

A maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100, pioglitazonnal és 7400, komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték.

Töréseket a pioglitazont szedő nők 2,6%-ánál, míg a komparátorral kezelt nők 1,7%-ánál észleltek. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%).

A számított törési incidencia a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 beteg-év és a komparátorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 beteg-év volt. Ezért ebben az adatállományban az észlelt törési kockázat emelkedése pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 beteg-év.

A 3,5 éves időtartamú, kardiovaszkuláris kockázatot elemző PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%; 1,0 törés/100 beteg-év), míg a 905, komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%; 0,5 törés/100 beteg-év) szenvedett törést. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%).

Néhány epidemiológiai vizsgálat a csonttörés kockázatának hasonló emelkedésére utalt férfiaknál és nőknél.

A pioglitazonnal kezelt betegek hosszú távú gondozásában figyelembe kell venni a törések kockázatát.

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycystás ovarium szindrómás betegeknél újra megindulhat az ovuláció. Ilyen esetekben fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegnek tudnia kell a teherbeesés kockázatáról, és ha a beteg gyermeket kíván vállalni vagy teherbe esik, a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.6 pont).

Citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) való együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni. A glykaemiás kontrollt szorosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A Pioglitaz tableta laktóz-monohidrátot tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokban a pioglitazonnak nem volt lényeges hatása a digoxin, warfarin, fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon szulfonilureával történő együttes alkalmazása során nem gyakorolt hatást a szulfonilurea farmakokinetikájára. Humán vizsgálatokban nem mutattak ki induktor hatást az indukálható fő citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4 esetén. *In vitro* vizsgálatokban nem tapasztaltak gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-gátlók, HMGCoA-reduktáz inhibitorok) kölsönhatások nem várhatók.

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke a háromszorosára nő. Mivel a dóziszfüggő nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, gemfibrozillal történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke 54%-kal csökken. Rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának emelése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok a pioglitazon terhesség során történő alkalmazásának biztonságosságáról. Állatvizsgálatokban a pioglitazon a magzat növekedésének visszamaradását okozta. Ez a pioglitazonnak az anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatt előforduló megnövekedett inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét. E mechanizmus humán jelentősége nem tisztázott, és a pioglitazon a terhesség időtartama alatt nem alkalmazható.

## Szoptatás

A pioglitazon jelenlétét kimutatták patkányok anyatejében. Nem ismeretes, hogy a pioglitazon kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a pioglitazon nem adható szoptató nőknek.

## Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt hatással a párzásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre.

### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pioglitazon nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Látászavarokat tapasztaló betegeknek azonban óvatossággal kell lenniük gépjárművezetés és gépek kezelése közben.

### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kettős-vak vizsgálatokban, pioglitazon-kezelésben részesülő betegeknél a placebohoz képest nagyobb arányban ( $> 0,5\%$ ) és egynél több esetben észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva.

A gyakorisági kategóriák definíciója:

- Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )
- Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
- Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )
- Ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ )
- Nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ )
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

| Mellékhatás                                                                    | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |             |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                                                                                | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |             |
|                                                                                |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal  |
| <b>Fertőző<br/>betegségek és<br/>parazita-<br/>fertőzések</b>                  |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| felső légúti<br>fertőzések                                                     | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori     |
| bronchitis                                                                     |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori     |
| sinusitis                                                                      | nem gyakori                                                           | nem<br>gyakori    | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |
| <b>Vérképzőszervi<br/>és<br/>nyirokrendszeri<br/>betegségek és<br/>tünetek</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |             |

| Mellékhatás                                                                                                                  | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                                                                                                                              | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |             |
|                                                                                                                              |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal  |
| anaemia                                                                                                                      |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |             |
| <b>Immunrendszeri<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                                          |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| túlérzékenység és<br>allergiás<br>reakciók <sup>1</sup>                                                                      | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert  |
| <b>Anyagsere- és<br/>táplálkozási<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                          |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| hypoglycaemia                                                                                                                |                                                                       |                   | nem gyakori           | nagyon<br>gyakori                             | gyakori     |
| fokozott étvágy                                                                                                              |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |             |
| <b>Idegrendszeri<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                                           |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| hypoesthesia                                                                                                                 | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori     |
| fejfájás                                                                                                                     |                                                                       | gyakori           | nem gyakori           |                                               |             |
| szédülés                                                                                                                     |                                                                       |                   | gyakori               |                                               |             |
| álmatlanság                                                                                                                  | nem gyakori                                                           | nem<br>gyakori    | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |
| <b>Szembetegségek<br/>és szemészeti<br/>tünetek</b>                                                                          |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| látászavar <sup>2</sup>                                                                                                      | gyakori                                                               | gyakori           | nem gyakori           |                                               |             |
| macula oedema <sup>3</sup>                                                                                                   | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert  |
| <b>A fül és az<br/>egyensúly-<br/>érzékelő szerv<br/>betegségei és<br/>tünetei</b>                                           |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| forgó jellegű<br>szédülés                                                                                                    |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |             |
| <b>Szívbetegségek<br/>és a szívvel<br/>kapcsolatos<br/>tünetek</b>                                                           |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| szívelégtelenség <sup>4</sup>                                                                                                |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori     |
| <b>Jó-,<br/>rosszindulatú és<br/>nem<br/>meghatározott<br/>daganatok<br/>(beleértve a<br/>cisztákat és<br/>polipokat is)</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| húgyhólyag                                                                                                                   | nem gyakori                                                           | nem               | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |

| Mellékhatás                                                                                      | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                                  | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |                   |
|                                                                                                  |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal        |
| carcinoma                                                                                        |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |                   |
| <b>Légzőrendszeri,<br/>mellkasi és<br/>mediastinalis<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>           |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| dyspnoe                                                                                          |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori           |
| <b>Emésztőrend-<br/>szeri betegségek<br/>és tünetek</b>                                          |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| flatulentia                                                                                      |                                                                       | nem<br>gyakori    | gyakori               |                                               |                   |
| <b>A bőr és a bőr<br/>alatti szövet<br/>betegségei és<br/>tünetei</b>                            |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| verejtékezés                                                                                     |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                   |
| <b>A csont- és<br/>izomrendszer,<br/>valamint a<br/>kötőszövet<br/>betegségei és<br/>tünetei</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| csonttörés <sup>5</sup>                                                                          | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori           |
| arthralgia                                                                                       |                                                                       | gyakori           |                       | gyakori                                       | gyakori           |
| hátfájdalom                                                                                      |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori           |
| <b>Vese- és húgyúti<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                            |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| haematuria                                                                                       |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |                   |
| glycosuria                                                                                       |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                   |
| proteinuria                                                                                      |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                   |
| <b>A nemi<br/>szervekkel és az<br/>emlőkkal<br/>kapcsolatos<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>    |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| erectilis<br>dysfunctio                                                                          |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |                   |
| <b>Általános<br/>tünetek, az<br/>alkalmazás<br/>helyén fellépő<br/>reakciók</b>                  |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| oedema                                                                                           |                                                                       |                   |                       |                                               | nagyon<br>gyakori |
| fáradtságérzet                                                                                   |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                   |

| Mellékhatás                                            | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |            |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|------------|
|                                                        | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |            |
|                                                        |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>   |                                                                       |                   |                       |                                               |            |
| testtömeg-növekedés <sup>6</sup>                       | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori    |
| a vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése        |                                                                       |                   |                       | gyakori                                       |            |
| laktát-dehidrogenázszint emelkedése                    |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |            |
| alanin aminosztransferáz-szint emelkedése <sup>7</sup> | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert |

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

<sup>1</sup> A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknél. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

<sup>2</sup> Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgorában és törésmutatójában bekövetkező átmeneti változások következménye, amint azt más, vércukorszintet csökkentő kezelések esetében is megfigyelték.

<sup>3</sup> Oedemát a több mint 1 éven át pioglitazonnal kezelt betegek 6-9%-ánál jeleztek a kontrollós klinikai vizsgálatokban. Az összehasonlítható csoportokban (szulfonilurea, metformin) az oedema aránya 2-5% volt. A jelentett oedema esetek általában enyhék, ill. mérsékelték voltak, és rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

<sup>4</sup> Kontrollós klinikai vizsgálatokban a pioglitazont szedők körében a jelentett szívelégtelenség incidenciája azonos volt a placebo csoportban, valamint a metforminnal, ill. a szulfonilureával kezelt betegek körében megfigyelt szinttel, azonban nőtt, ha inzulinnal együttesen alkalmazták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt pioglitazon esetében, mint a placebo-csoportban, ha inzulint tartalmazó kezelés mellett alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban a pioglitazont és inzulint kapó betegeknél a szívelégtelenség nagyobb arányát figyelték meg a 65 éves vagy idősebb betegeknél, mint 65 évesnél fiatalabb betegeknél (9,7% szemben a 4,0%-kal). Pioglitazon nélkül inzulinnal kezelt betegeknél a szívelégtelenség aránya 8,2% volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél, szemben a 65 évesnél fiatalabb betegeknél észlelt 4,0%-kal. Szívelégtelenséget jelentettek a pioglitazon szedése kapcsán a forgalomba hozatalt követően, és gyakrabban jelentették, ha a pioglitazont inzulinnal együttesen alkalmazták, vagy ha szívelégtelenség szerepelt az anamnézisben.

<sup>5</sup> Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollós, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100, pioglitazonnal és 7400, komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzését. A pioglitazont szedő nőknél a törések

magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%), míg a 905, komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%) szenvedett törést. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%).

<sup>6</sup> Aktív komparátorral végzett kontrollos vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testtömeg-növekedés egy év alatt 2-3 kg volt. Ez hasonló ahhoz, amit egy szulfonilurea aktív komparátor csoportban tapasztaltak. A kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon több mint egy éves kezelést követően átlagosan 1,5 kg-os, míg a szulfonilureához adott pioglitazon átlagosan 2,8 kg-os testtömeg-növekedést eredményezett. Az összehasonlító csoportokban a szulfonilurea hozzáadása a metforminhoz átlagosan 1,3 kg-os testtömeg-növekedéshez, míg a metformin hozzáadása a szulfonilureához átlagosan 1,0 kg-os testtömeg-vesztéshez vezetett.

<sup>7</sup> A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALAT-emelkedés incidenciája azonos volt a placebo esetén észlelttel, de kevesebb volt, mint amit a metformin, ill. a szulfonilurea összehasonlító csoportokban megfigyeltek. A pioglitazon-kezelés során csökkent a májenzimszintek átlagértéke. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint ritkán előfordult májenzimszint-emelkedés és hepatocellularis diszfunkció. Bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazoltak.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek

A klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb, 45 mg/nap dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett bevétel 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napon keresztül, amelynek kapcsán nem jelentkezett semmilyen tünet sem.

Hypoglykaemia szulfonilureával, illetve inzulinnal való kombinált kezelés során fordulhat elő.

### Kezelés

Túlادagolás esetén tüneti és általános támogató kezelés végzendő.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszintcsökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BG03.

### Hatásmechanizmus

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus magreceptorok (peroxisomális proliferator aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében állatokban a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejtjeinek inzulinérzékenysége fokozódik. A pioglitazon-kezelés csökkenti a máj glukóztermelését, és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glukózhasznosítás mértékét.

### Farmakodinámiai hatások

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glykaemiás kontrollja javul. A jobb glykaemiás kontroll révén csökkennek az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (azaz  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  megjelenése a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan-Meier analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegeknél, a pioglitazon csoporthoz képest. Két év után a glykaemiás kontroll ( $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, a gliklaziddal kezelt 50%-ánál egyensúlyban volt. Egy két évig tartó vizsgálatban metformin tartalmú kombinációs kezelésben hasonlították össze a pioglitazont gliklaziddal. Egy év után a szénhidrát-anyagcsere állapota, melyet a  $HbA_{1c}$  kiindulási értéktől való átlagos eltéréssel mértek, hasonló volt mindkét kezelési csoportban. A második év során a  $HbA_{1c}$  érték romlása kisebb mértékű volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezeltében.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél három hónapos optimalizált inzulinkezelés ellenére nem volt kielégítő a glykaemiás kontroll, és pioglitazon- vagy placebo-kezelésre randomizálták őket 12 hónapon át. A pioglitazon-csoportban 0,45%-os átlagos  $HbA_{1c}$  csökkenést mértek a továbbra is inzulin-monoterápiát kapó csoporthoz képest, és a pioglitazon-csoportban az inzulin adagját csökkentették.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiinduláshoz képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia versus placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18 hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon-kezelést szignifikáns testtömeg-növekedés kísérte. A visceralis zsírállomány szignifikánsan csökkent, míg az extra-abdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid- és szabad zsírsav-koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterinszintek emelkedését figyelték meg, az LDL-koleszterinszintek kismértékű, de klinikailag nem jelentős növekedésével. Maximum két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, metformin- vagy gliklazid-kezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsav szintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin szinteket, míg metformin- és gliklazid-kezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban - a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén - az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon csökkentette a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásaitól, és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

A PROactive vizsgálatban, mely egy 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat volt, a meglévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez pioglitazont vagy placebót adtak 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt; a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával. A bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több volt szükséges: miokardiális infarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy coronaria bypass graft akut koronária szindróma, koronária betegség vagy perifériás artériás obstruktív betegség. A betegek majdnem felénél volt az anamnézisben miokardiális infarktus és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél fennállt legalább két kardiovaszkuláris bevonási kritérium az anamnézisben. Majdnem

minden személy (95%) kapott kardiovaszkuláris gyógyszert (béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin II antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, nitrátok, diuretikumok, acetyl-salicilsav, sztatinek, fibrátok).

Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (mely a bármely okból eredő mortalitás, a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, a stroke, az akut koronária szindróma, a lábszár vagy combamputáció, koronária revaszkularizáció és az alsó végtag revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az ödéma, a testtömeg-növekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését.

## Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a pioglitazon vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, Gyermekek).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A változatlan formájú pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2-60 mg dózis bevételét követően arányosan emelkedtek. A steady state állapot 4-7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, ill. a metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biológiai hozzáférhetősége nagyobb mint 80%.

### Eloszlás

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 0,25 l/kg.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

### Biotranszformáció

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilénecsoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450C8 izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzim is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembevételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyforma mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembevételével az M-IV metabolit hozzájárulása a hatékonysághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatékonysága minimális.

*In vitro* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4) a pioglitazon nem indukálja.

Az interakciós vizsgálatok szerint a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) a beszámolók szerint emeli, ill. csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

### Elimináció

Jelzett pioglitazon embernek történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan formájú

pioglitazon csak kis mennyiségben lehetett kimutatni mind a vizeletben, mind a székletben. A változatlan formájú pioglitazon átlagos plazma eliminációs felezési ideje 5-6 óra, míg az összes aktív metabolitjáé 16-23 óra.

### Időskorú betegek

A steady state farmakokinetika hasonló a 65 évesnél fiatalabb és idősebb emberek esetében.

### Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon per os clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja nem változik.

### Májkárosodás

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Toxikológiai vizsgálatokban a haemodilútióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus kardiális hypertrophiával járó plazmatérfogat expanzió következetesen kimutatható volt egereknek, patkányoknak, kutyáknak és majmoknak adott ismételt dózisokat követően. Ezen felül fokozott mértékű zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, így módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatssorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyag epithelium hyperplasia (hímek és nőstények), ill. daganatok (hímek) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányokon végzett, 24 hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokristályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányokon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Sem kutyákban, sem majmokban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát 12 hónapos pioglitazon-kezelést követően.

A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidindion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismeretes.

Környezeti kockázatbecslés (ERA): a pioglitazon klinikai alkalmazásától nem várható környezeti hatás.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

laktóz-monohidrát  
hidroxipropilcellulóz (E463)  
kroszkarmellóz-nátrium  
magnézium-sztearát (E572)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Buboréksomagolás (OPA/Al/PVC-Al fólia), dobozonként 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012.03.21

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Paglitaz 45 mg tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

45 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

264,68 mg laktóz tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tabletta, egyik oldalán „45” jelzéssel (10,0 mm átmérőjű).

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A pioglitazon 2-es típusú diabetes mellitus második vagy harmadik vonalbeli kezelésére javasolt az alábbiak szerint:

#### **monoterápiában**

- olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés ellenjavallat, illetve intolerancia miatt nem megfelelő.

#### **kettős orális kezelésként kombinációban**

- metforminnal olyan felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetében, akiknél a maximálisan tolerálható dózisban adott orális metformin monoterápia ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen;
- egy szulfonilureával, kizárólag olyan felnőtt betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfonilurea monoterápia ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen.

#### **hármás orális kezelésként kombinációban**

- metforminnal és egy szulfonilureával, olyan felnőtt betegeknél (különösen túlsúlyosaknál), akiknél a kettős orális kombináció ellenére a glykaemiás kontroll nem kielégítő.
- a pioglitazon inzulinnal kombinációban is javallt olyan, 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a glykaemiás kontroll inzulin mellett nem kielégítő, és a metformin ellenjavallat vagy intolerancia miatt nem alkalmazható (lásd 4.4 pont).

A pioglitazon-kezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA1c érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyeinek fennmaradását (lásd 4.4 pont).

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

A pioglitazon-kezelés naponta egyszer 15 mg-mal vagy 30 mg-mal kezdhető. Az adag fokozatosan emelhető napi egyszeri 45 mg-ig.

Inzulinnal való kombináció esetén a jelenlegi inzulinadag folytatható a pioglitazon-kezelés elkezdésekor. Ha a betegek hypoglykaemiáról számolnak be, az inzulin adagját csökkenteni kell.

### Különleges betegcsoportok

#### Időskorú betegek

Időskorú betegek esetében az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni, és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazont inzulinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás (kreatinin clearance > 4 ml/perc) esetén nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Dializált betegek körében nem áll rendelkezésre tapasztalat, ezért ilyen betegek esetében a pioglitazon nem alkalmazható.

#### Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodás esetében a pioglitazon nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Gyermekek

A pioglitazon biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A pioglitazon tablettákat szájon át, naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezések között kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni.

## 4.3 Ellenjavallatok

A pioglitazon alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- fennálló szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I – IV).
- májkárosodás.
- diabéteszes ketoacidosis.
- húgyhólyag carcinoma vagy húgyhólyag carcinoma a kórtörténetben.
- kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja a fennálló szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. előzetes miokardiális infarktus vagy tüneteket

okozó koronária betegség, illetve idős kor), a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni a kezelést, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeknek figyelni kell szívelégtelenség jeleire és tüneteire, a testtömeg növekedésére vagy oedemára, különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően egyes esetekben szívelégtelenség kialakulását jelezték pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása esetén, vagy akiknél az anamnézisben szívelégtelenség szerepelt. A betegeknek a pioglitazon és az inzulin kombinált alkalmazása esetén figyelni kell a szívelégtelenség jeleit és tüneteit, a testtömeg növekedését vagy az oedemát. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazása egyaránt folyadékretenciót okoz, egyidejű adásuk fokozhatja az oedema kockázatát. A forgalomba hozatalát követően perifériás ödéma és szívelégtelenség eseteit jelentették olyan betegeknek, akik pioglitazont és nem szteroid gyulladáscsökkentőket, köztük szelektív COX-2-gátlókat alkalmaztak egyidejűleg. A kardiális állapot bármely romlása esetén a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon-vizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, maximum 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta, mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

### Időskorú betegek

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt időskorú betegeknek az inzulinnal történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Időskorú betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

### Húgyhólyag carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló meta-análízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrákot a pioglitazonnal kezelt (12506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10212 beteg közül 7 esetben, 0,07%)  $HR = 2,64$  (95% CI 1,11-6,31;  $p = 0,029$ ). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert, a hólyagrák diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknek fennáll a hólyagrák kismértékben fokozott kockázata, különösen a leghosszabb időtartamon át, illetve a legnagyobb kumulatív dózissal kezelt esetekben. A lehetséges kockázat rövid távú kezelés során sem zárható ki.

A pioglitazon-kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén). A pioglitazon-kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizelési inger jelentkezik.

### A májfunkció ellenőrzése

A forgalomba hozatal után ritkán hepatocellularis diszfunkcióról számoltak be (lásd 4.8 pont), ezért ajánlott a pioglitazont szedő betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a pioglitazon-kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Pioglitazon-kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek ( $ALAT > 2,5$ -szerese a normál érték felső határának), vagy májbetegségre utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

A pioglitazon-terápia elkezdését követően a májenzimszintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALAT szintek a normál tartomány háromszorosa fölé emelkednek a pioglitazon-terápia során, a májenzimszinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALAT a normál tartomány felső szintjének háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha rendellenes májműködésre utaló tünetek jelennek meg, köztük egyértelmű okkal nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A pioglitazon-kezelés folytatásáról való döntést a laboratóriumi értékelésekig a klinikai állapot megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

### Hízás

A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatok során dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodása és esetenként a folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a testtömeg-növekedés a szívelégtelenség egyik tünete lehet, ezért a testtömeg szoros ellenőrzése szükséges. A diabetes mellitus kezelésének része a diétás kontroll. A betegeket figyelmeztetni kell a kalóriakontroll szigorú betartására.

### Hematológia

A pioglitazon-kezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokrit érték kismértékű csökkenését (4%, ill. 4,1% relatív csökkenés) figyelték meg, amely összhangban áll a hemodilúcióval. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollos vizsgálatokban a metforminnal (3-4%-os hemoglobinszint és 3,6-4,1%-os hematokrit érték relatív csökkenés), valamint kisebb mértékben a szulfonilureával és inzulinnal kezelt betegek (1%-2%-os hemoglobinszint és 1%-3,2%-os hematokrit érték relatív csökkenés) esetében is.

### Hypoglykaemia

A megnövekedett inzulinérzékenység következtében a pioglitazont szulfonilurea készítménnyel kettős vagy hármas orális kombinációban vagy a pioglitazont inzulinnal kettős kombinációban alkalmazó betegeknél fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata, és szükségessé válhat a szulfonilurea vagy az inzulin adagjának csökkentése.

### Szembetegségek

Tiazolidin-dionokkal – beleértve a pioglitazont – kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően a látásélesség csökkenésével járó diabeteszes macula oedema friss kialakulásáról vagy rosszabbodásáról számoltak be. Ezen betegek közül soknál jelentkezett egyidejű perifériás oedema. Nem tisztázott, hogy van-e közvetlen kapcsolat a pioglitazon és a macula oedema között, de a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, ha a beteg a látásélesség zavaráról számol be. Ekkor meg kell fontolni a szemészeti kivizsgálást.

### Egyéb

A maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100, pioglitazonnal és 7400, komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték.

Töréseket a pioglitazont szedő nők 2,6%-ánál, míg a komparátorral kezelt nők 1,7%-ánál észleltek. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%).

A számított törési incidencia a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 beteg-év és a komparátorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 beteg-év volt. Ezért ebben az adatállományban az észlelt törési kockázat emelkedése pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 beteg-év.

A 3,5 éves időtartamú, kardiovaszkuláris kockázatot elemző PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%; 1,0 törés/100 beteg-év), míg a 905, komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%; 0,5 törés/100 beteg-év) szenvedett törést. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%).

Néhány epidemiológiai vizsgálat a csonttörés kockázatának hasonló emelkedésére utalt férfiaknál és nőknél.

A pioglitazonnal kezelt betegek hosszú távú gondozásában figyelembe kell venni a törések kockázatát.

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycystás ovarium szindrómás betegeknél újra megindulhat az ovuláció. Ilyen esetekben fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegnek tudnia kell a teherbeesés kockázatáról, és ha a beteg gyermeket kíván vállalni vagy teherbe esik, a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.6 pont).

Citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) való együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni. A glykaemiás kontrollt szorosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A Paglitaz tableta laktóz-monohidrátot tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokban a pioglitazonnak nem volt lényeges hatása a digoxin, warfarin, fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon szulfonilureával történő együttes alkalmazása során nem gyakorolt hatást a szulfonilurea farmakokinetikájára. Humán vizsgálatokban nem mutattak ki induktor hatást az indukálható fő citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4 esetén. *In vitro* vizsgálatokban nem tapasztaltak gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-gátlók, HMGCoA-reduktáz inhibitorok) kölsönhatások nem várhatók.

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke a háromszorosára nő. Mivel a dóziszfüggő nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, gemfibrozillal történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke 54%-kal csökken. Rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának emelése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok a pioglitazon terhesség során történő alkalmazásának biztonságosságáról. Állatvizsgálatokban a pioglitazon a magzat növekedésének visszamaradását okozta. Ez a pioglitazonnak az anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatt előforduló megnövekedett inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét. E mechanizmus humán jelentősége nem tisztázott, és a pioglitazon a terhesség időtartama alatt nem alkalmazható.

## Szoptatás

A pioglitazon jelenlétét kimutatták patkányok anyatejében. Nem ismeretes, hogy a pioglitazon kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a pioglitazon nem adható szoptató nőknek.

## Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt hatással a párzásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre.

### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pioglitazon nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Látászavarokat tapasztaló betegeknek azonban óvatossággal kell lenniük gépjárművezetés és gépek kezelése közben.

### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kettős-vak vizsgálatokban, pioglitazon-kezelésben részesülő betegeknél a placebohoz képest nagyobb arányban ( $> 0,5\%$ ) és egynél több esetben észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva.

A gyakorisági kategóriák definíciója:

- Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )
- Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
- Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )
- Ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ )
- Nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ )
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

| Mellékhatás                                                                    | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |             |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                                                                                | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |             |
|                                                                                |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal  |
| <b>Fertőző<br/>betegségek és<br/>parazita-<br/>fertőzések</b>                  |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| felső légúti<br>fertőzések                                                     | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori     |
| bronchitis                                                                     |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori     |
| sinusitis                                                                      | nem gyakori                                                           | nem<br>gyakori    | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |
| <b>Vérképzőszervi<br/>és<br/>nyirokrendszeri<br/>betegségek és<br/>tünetek</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |             |

| Mellékhatás                                                                                                                  | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                                                                                                                              | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |             |
|                                                                                                                              |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal  |
| anaemia                                                                                                                      |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |             |
| <b>Immunrendszeri<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                                          |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| túlérzékenység és<br>allergiás<br>reakciók <sup>1</sup>                                                                      | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert  |
| <b>Anyagsere- és<br/>táplálkozási<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                          |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| hypoglycaemia                                                                                                                |                                                                       |                   | nem gyakori           | nagyon<br>gyakori                             | gyakori     |
| fokozott étvágy                                                                                                              |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |             |
| <b>Idegrendszeri<br/>betegségek és<br/>tünetek</b>                                                                           |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| hypoesthesia                                                                                                                 | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori     |
| fejfájás                                                                                                                     |                                                                       | gyakori           | nem gyakori           |                                               |             |
| szédülés                                                                                                                     |                                                                       |                   | gyakori               |                                               |             |
| álmatlanság                                                                                                                  | nem gyakori                                                           | nem<br>gyakori    | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |
| <b>Szembetegségek<br/>és szemészeti<br/>tünetek</b>                                                                          |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| látászavar <sup>2</sup>                                                                                                      | gyakori                                                               | gyakori           | nem gyakori           |                                               |             |
| macula oedema <sup>3</sup>                                                                                                   | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert  |
| <b>A fül és az<br/>egyensúly-<br/>érzékelő szerv<br/>betegségei és<br/>tünetei</b>                                           |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| forgó jellegű<br>szédülés                                                                                                    |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |             |
| <b>Szívbetegségek<br/>és a szívvel<br/>kapcsolatos<br/>tünetek</b>                                                           |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| szívelégtelenség <sup>4</sup>                                                                                                |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori     |
| <b>Jó-,<br/>rosszindulatú és<br/>nem<br/>meghatározott<br/>daganatok<br/>(beleértve a<br/>cisztákat és<br/>polipokat is)</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |             |
| húgyhólyag                                                                                                                   | nem gyakori                                                           | nem               | nem gyakori           | nem gyakori                                   | nem gyakori |

| Mellékhatás                                                                  | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |                   |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
|                                                                              | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |                   |
|                                                                              |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal        |
| carcinoma                                                                    |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |                   |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>       |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| dyspnoe                                                                      |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori           |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                                |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| flatulentia                                                                  |                                                                       | nem<br>gyakori    | gyakori               |                                               |                   |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>                    |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| verejtékezés                                                                 |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                   |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| csonttörés <sup>5</sup>                                                      | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori           |
| arthralgia                                                                   |                                                                       | gyakori           |                       | gyakori                                       | gyakori           |
| hátfájdalom                                                                  |                                                                       |                   |                       |                                               | gyakori           |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                                |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| haematuria                                                                   |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |                   |
| glycosuria                                                                   |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                   |
| proteinuria                                                                  |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                   |
| <b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>    |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| erectilis dysfunctio                                                         |                                                                       | gyakori           |                       |                                               |                   |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>              |                                                                       |                   |                       |                                               |                   |
| oedema                                                                       |                                                                       |                   |                       |                                               | nagyon<br>gyakori |
| fáradtságérzet                                                               |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |                   |

| Mellékhatás                                            | A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint |                   |                       |                                               |            |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|------------|
|                                                        | Mono-<br>terápia                                                      | Kombináció        |                       |                                               |            |
|                                                        |                                                                       | metformin-<br>nal | szulfonil-<br>ureával | metformin-<br>nal és<br>szulfonil-<br>ureával | inzulinnal |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>   |                                                                       |                   |                       |                                               |            |
| testtömeg-növekedés <sup>6</sup>                       | gyakori                                                               | gyakori           | gyakori               | gyakori                                       | gyakori    |
| a vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése        |                                                                       |                   |                       | gyakori                                       |            |
| laktát-dehidrogenázszint emelkedése                    |                                                                       |                   | nem gyakori           |                                               |            |
| alanin aminosztransferáz-szint emelkedése <sup>7</sup> | nem ismert                                                            | nem ismert        | nem ismert            | nem ismert                                    | nem ismert |

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

<sup>1</sup> A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknél. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

<sup>2</sup> Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgorában és törésmutatójában bekövetkező átmeneti változások következménye, amint azt más, vércukorszintet csökkentő kezelések esetében is megfigyelték.

<sup>3</sup> Oedemát a több mint 1 éven át pioglitazonnal kezelt betegek 6-9%-ánál jeleztek a kontrollós klinikai vizsgálatokban. Az összehasonlítható csoportokban (szulfonilurea, metformin) az oedema aránya 2-5% volt. A jelentett oedema esetek általában enyhék, ill. mérsékelték voltak, és rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

<sup>4</sup> Kontrollós klinikai vizsgálatokban a pioglitazont szedők körében a jelentett szívelégtelenség incidenciája azonos volt a placebo csoportban, valamint a metforminnal, ill. a szulfonilureával kezelt betegek körében megfigyelt szinttel, azonban nőtt, ha inzulinnal együttesen alkalmazták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt pioglitazon esetében, mint a placebo-csoportban, ha inzulint tartalmazó kezelés mellett alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban a pioglitazont és inzulint kapó betegeknél a szívelégtelenség nagyobb arányát figyelték meg a 65 éves vagy idősebb betegeknél, mint 65 évesnél fiatalabb betegeknél (9,7% szemben a 4,0%-kal). Pioglitazon nélkül inzulinnal kezelt betegeknél a szívelégtelenség aránya 8,2% volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél, szemben a 65 évesnél fiatalabb betegeknél észlelt 4,0%-kal. Szívelégtelenséget jelentettek a pioglitazon szedése kapcsán a forgalomba hozatalt követően, és gyakrabban jelentették, ha a pioglitazont inzulinnal együttesen alkalmazták, vagy ha szívelégtelenség szerepelt az anamnézisben.

<sup>5</sup> Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollós, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100, pioglitazonnal és 7400, komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzését. A pioglitazont szedő nőknél a törések

magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%), míg a 905, komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%) szenvedett törést. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%).

<sup>6</sup> Aktív komparátorral végzett kontrollos vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testtömeg-növekedés egy év alatt 2-3 kg volt. Ez hasonló ahhoz, amit egy szulfonilurea aktív komparátor csoportban tapasztaltak. A kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon több mint egy éves kezelést követően átlagosan 1,5 kg-os, míg a szulfonilureához adott pioglitazon átlagosan 2,8 kg-os testtömeg-növekedést eredményezett. Az összehasonlító csoportokban a szulfonilurea hozzáadása a metforminhoz átlagosan 1,3 kg-os testtömeg-növekedéshez, míg a metformin hozzáadása a szulfonilureához átlagosan 1,0 kg-os testtömeg-vesztéshez vezetett.

<sup>7</sup> A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALAT-emelkedés incidenciája azonos volt a placebo esetén észlelttel, de kevesebb volt, mint amit a metformin, ill. a szulfonilurea összehasonlító csoportokban megfigyeltek. A pioglitazon-kezelés során csökkent a májenzimsszintek átlagértéke. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint ritkán előfordult májenzimsszint-emelkedés és hepatocelluláris diszfunkció. Bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazoltak.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek

A klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb, 45 mg/nap dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett bevitel 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napon keresztül, amelynek kapcsán nem jelentkezett semmilyen tünet sem.

Hypoglykaemia szulfonilureával, illetve inzulinnal való kombinált kezelés során fordulhat elő.

### Kezelés

Túlادagolás esetén tüneti és általános támogató kezelés végzendő.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszintcsökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BG03.

### Hatásmechanizmus

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus magreceptorok (peroxisomális proliferátor aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében állatokban a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejtjeinek inzulinérzékenysége fokozódik. A pioglitazon-kezelés csökkenti a máj glukóztermelését, és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glukózhasznosítás mértékét.

### Farmakodinámiai hatások

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glykaemiás kontrollja javul. A jobb glykaemiás kontroll révén csökkennek az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (azaz  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  megjelenése a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan-Meier analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegeknél, a pioglitazon csoporthoz képest. Két év után a glykaemiás kontroll ( $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, a gliklaziddal kezelt 50%-ánál egyensúlyban volt. Egy két évig tartó vizsgálatban metformin tartalmú kombinációs kezelésben hasonlították össze a pioglitazont gliklaziddal. Egy év után a szénhidrát-anyagcsere állapota, melyet a  $HbA_{1c}$  kiindulási értéktől való átlagos eltéréssel mértek, hasonló volt mindkét kezelési csoportban. A második év során a  $HbA_{1c}$  érték romlása kisebb mértékű volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezeltében.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél három hónapos optimalizált inzulinkezelés ellenére nem volt kielégítő a glykaemiás kontroll, és pioglitazon- vagy placebo-kezelésre randomizálták őket 12 hónapon át. A pioglitazon-csoportban 0,45%-os átlagos  $HbA_{1c}$  csökkenést mértek a továbbra is inzulin-monoterápiát kapó csoporthoz képest, és a pioglitazon-csoportban az inzulin adagját csökkentették.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiinduláshoz képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia versus placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18 hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon-kezelést szignifikáns testtömeg-növekedés kísérte. A visceralis zsírállomány szignifikánsan csökkent, míg az extra-abdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid- és szabad zsírsav-koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterinszintek emelkedését figyelték meg, az LDL-koleszterinszintek kismértékű, de klinikailag nem jelentős növekedésével. Maximum két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, metformin- vagy gliklazid-kezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsav szintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin szinteket, míg metformin- és gliklazid-kezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban - a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén - az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon csökkentette a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásaitól, és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

A PROactive vizsgálatban, mely egy 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat volt, a meglévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez pioglitazont vagy placebót adtak 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt; a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával. A bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több volt szükséges: miokardiális infarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy coronaria bypass graft akut koronária szindróma, koronária betegség vagy perifériás artériás obstruktív betegség. A betegek majdnem felénél volt az anamnézisben miokardiális infarktus és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél fennállt legalább két kardiovaszkuláris bevonási kritérium az anamnézisben. Majdnem

minden személy (95%) kapott kardiovaszkuláris gyógyszert (béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin II antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, nitrátok, diuretikumok, acetyl-salicilsav, sztatínok, fibrátok). Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (mely a bármely okból eredő mortalitás, a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, a stroke, az akut koronária szindróma, a lábszár vagy combamputáció, koronária revaszkularizáció és az alsó végtag revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az ödéma, a testtömeg-növekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését.

## Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a pioglitazon vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, Gyermekek).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A változatlan formájú pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2-60 mg dózis bevételét követően arányosan emelkedtek. A steady state állapot 4-7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, ill. a metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biológiai hozzáférhetősége nagyobb, mint 80%.

### Eloszlás

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 0,25 l/kg.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

### Biotranszformáció

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilénecsoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P4502C8 izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzimok is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérvérkötődés figyelembevételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyforma mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembevételével az M-IV metabolit hozzájárulása a hatékonysághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatékonysága minimális.

*In vitro* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4) a pioglitazon nem indukálja.

Az interakciós vizsgálatok szerint a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) a beszámolók szerint emeli, ill. csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

### Elimináció

Jelzett pioglitazon embernek történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan formájú pioglitazont csak kis mennyiségben lehetett kimutatni mind a vizeletben, mind a székletben. A

változatlan formájú pioglitazon átlagos plazma eliminációs felezési ideje 5-6 óra, míg az összes aktív metabolitjáé 16-23 óra.

#### Időskorú betegek

A steady state farmakokinetika hasonló a 65 évesnél fiatalabb és idősebb emberek esetében.

#### Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon per os clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja nem változik.

#### Májkárosodás

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Toxikológiai vizsgálatokban a haemodilútióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus kardiális hypertrophiával járó plazmatérfogat expanzió következetesen kimutatható volt egereknek, patkányoknak, kutyáknak és majmoknak adott ismételt dózisokat követően. Ezen felül fokozott mértékű zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, így módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatssorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyag epithelium hyperplasia (hímek és nőstények), ill. daganatok (hímek) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányokon végzett, 24 hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokrisztályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányokon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Sem kutyákban, sem majmokban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát 12 hónapos pioglitazon-kezelést követően.

A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidindion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismeretes.

Környezeti kockázatbecslés (ERA): a pioglitazon klinikai alkalmazásától nem várható környezeti hatás.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

laktóz-monohidrát  
hidroxipropilcellulóz (E463)  
kroszkarmellóz-nátrium  
magnézium-sztearát (E572)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Buboréksomagolás (OPA/Al/PVC-Al fólia), dobozonként 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012.03.21

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Az engedélyezés időpontjában erre a gyógyszerre vonatkozóan nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azonban köteles erre a gyógyszerre vonatkozóan időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket benyújtani, ha a termék szerepel a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista).

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egy időben be lehet nyújtani.

### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy oktatásban részesíti mindazon orvosokat, akik várhatóan rendelni fogják a pioglitazont. A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának meg kell állapodnia a Nemzeti Hatósággal az oktatási anyag tartalmáról és formájáról, valamint a kommunikációs tervről, mielőtt megkezdődne a Tagállamok felé az útmutatók disztribúciója.

- Az oktatás célja, hogy felhívja a figyelmet az olyan fontos, azonosított kockázatokra, mint a húgyhólyagrák és a szívelégtelenség, valamint az összefoglaló ajánlások szolgálnak arra, hogy biztosítsák az optimális előny-kockázat arányt a beteg szintjén.
- Az orvosok oktató csomagja a következőket foglalja magába: az Alkalmazási Előírás, Betegtájékoztató és a Felírási Útmutató.

A Felírási Útmutatónak a következőkről kell felvilágosítást adnia:

- A kezelendő betegek kiválasztásának kritériumai, amely magában foglalja, hogy a pioglitazon nem alkalmazható elsővonalbeli terápiaként, továbbá hangsúlyozni kell, hogy szükséges a kezelés előnyös alkalmazásának rendszeres ellenőrzése.
- A húgyhólyagrák kockázata és releváns kockázat-minimalizálási javaslat.
- A szívelégtelenség kockázata és releváns kockázat-minimalizálási javaslat.
- Óvatosság idős betegek esetén a korfüggő kockázatok miatt (különösen húgyhólyagrák, törések és szívelégtelenség).

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Paglitaz 15 mg tabletta

pioglitazon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

14 tabletta

28 tabletta

30 tabletta

56 tabletta

60 tabletta

90 tabletta

98 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Paglitaz 15 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Paglitaz 15 mg tableta

pioglitazon

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Paglitaz 30 mg tabletta

pioglitazon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

14 tabletta

28 tabletta

30 tabletta

56 tabletta

60 tabletta

90 tabletta

98 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Paglitaz 30 mg

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Paglitaz 30 mg tableta

pioglitazon

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Paglitaz 45 mg tabletta

pioglitazon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

14 tabletta

28 tabletta

30 tabletta

56 tabletta

60 tabletta

90 tabletta

98 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Paglitaz 45 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON****BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Paglitaz 45 mg tabletta

pioglitazon

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Paglitaz 15 mg tabletta pioglitazon

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Paglitaz és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Paglitaz szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Paglitazt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Paglitazt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Paglitaz és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Paglitaz pioglitazont tartalmaz. Ez egy vércukorszint-csökkentő gyógyszer (antidiabetikum), amelyet a 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétes mellitusz) kezelésére alkalmaznak, amikor a metformin nem megfelelő vagy nem hat kielégítően. A cukorbetegségnek ez a típusa rendszerint felnőttkorban alakul ki.

A Paglitaz a 2-es típusú cukorbetegségben azáltal segít a vércukorszint kontrollálásában, hogy elősegíti a szervezet által termelt inzulin hatékonyabb hasznosítását. 3-6 hónappal azután, hogy elkezdte szedni a Paglitazt, orvosa ellenőrizni fogja, hogy hat-e.

A Paglitaz alkalmazható önmagában olyan betegeknel, akik nem szedhetnek metformint, valamint a diéta és a testmozgás nem vezet a vércukorszint megfelelő kontrolljához, vagy más olyan gyógyszerekhez (úgy mint metformin, szulfonilurea vagy inzulin) is adható, amelyek nem biztosították a vércukorszint megfelelő kontrollját.

#### 2. Tudnivalók a Paglitaz szedése előtt

##### Ne szedje a Paglitazt:

- ha túlérzékeny (allergiás) a pioglitazonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szívelégtelenségben szenved vagy korábban volt már szívelégtelensége.
- ha májbetegsége van.
- ha volt már diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, ami gyors fogyást és hányingert vagy hányást okoz).
- ha húgyhólyagdaganata van vagy valaha volt.
- ha vér van a vizeletében, amit orvosa még nem vizsgált ki.

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Paglitaz szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció) vagy szívelégtelensége van, különösen, ha 75 évesnél idősebb. El kell mondania kezelőorvosának, ha gyulladásgátló gyógyszereket szed, melyek szintén okozhatnak folyadék visszatartást és vizenyőt.
- ha egy speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája van (szemfenéki duzzanat).
- ha ciszták vannak a petefészkén (policisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Paglitazt szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nemkívánt terhesség elkerülésére.
- ha máj- vagy szívpanaszai vannak. Mielőtt elkezdi szedni a Paglitazt, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként megismételhetik. Néhány betegnél, régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazon- és inzulin-kezelés mellett szívelégtelenség kialakulását tapasztaltak. Mielőbb értesítse orvosát, ha a szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. a szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi duzzanat (ödéma).

Ha a Paglitazt a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt szedi, valószínűbb, hogy vércukorszintje a normális szint alá csökken (hipoglikémia).

A vörösvértestek számának csökkenését is tapasztalhatja (vérszegénység).

Csonttörés

Pioglitazont szedő betegeknél, főként nőknél nagyobb számú csonttörést észleltek. Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegsége kezelésekor.

## **Gyermekek és serdülők**

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

## **Egyéb gyógyszerek és a Paglitaz**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ön általában folytathatja egyéb gyógyszereinek szedését a Paglitazzal történő kezelés alatt. Azonban bizonyos gyógyszerek különösen nagy valószínűséggel befolyásolhatják a cukor mennyiségét a vérben:

- gemfibrozil (a koleszterinszint csökkentésére használják)
- rifampicin (tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére használják)

Tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét, ha ezek közül valamelyiket szedi. Vércukorszintjét ellenőrizni fogják és lehet, hogy a Paglitaz adagját módosítani kell.

## **A Paglitaz egyidejű bevétele étellel és itallal**

Tablettáit étellel vagy étkezéstől függetlenül is beveheti. A tablettákat egy pohár vízzel vegye be.

## **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Orvosa azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A pioglitazon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

## **A Paglitaz laktóz-monohidrátot tartalmaz.**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni a Paglitazt.

### 3. Hogyan kell szedni a Paglitazt?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Naponta egyszer egy tablettát vegyen be. Szükség esetén kezelőorvosa módosíthatja az adagot. Ha úgy érzi, hogy a Paglitaz hatása túl gyenge, értesítse kezelőorvosát.

Ha a Paglitazt más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel (mint az inzulin, a klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid) szedi, kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy gyógyszereiből kisebb dózisokat kell-e szednie.

Kezelőorvosa a Paglitazzal való kezelés során időszakosan előír vérvizsgálatot. Így ellenőrizhető a máj ép működése.

Ha Ön cukorbetegnek számára javasolt diétát követ, ezt folytatnia kell a Paglitaz szedésének időtartama alatt. Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell; ha testsúlya nőtt, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

#### **Ha az előírtnál több Paglitazt vett be**

Ha véletlenül túl sok Paglitaz tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, ami cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Paglitazt**

A Paglitaz tablettát az előírás szerint, naponta vegye be. Mindazonáltal, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, a szokásos adagolási rend szerint folytatva vegye majd be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Paglitaz szedését**

A Paglitaz tablettát a megfelelő hatás érdekében mindennap használnia kell. Ha abbahagyja a Paglitaz tablettá szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen orvosával, mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegeknél különösképpen az alábbi súlyos mellékhatások jelentkeztek:

A szívelégtelenség gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) jelenség volt azoknál a betegeknél, akik a Paglitazt inzulinnal együtt szedték. A tünetek a szokatlan nehézlégzés vagy gyors testsúlynövekedés vagy helyi duzzanat (ödéma). Amennyiben e mellékhatások bármelyikét észleli, főként, ha 65 évnél idősebb, azonnal forduljon orvoshoz.

A Paglitazt szedő betegek körében nem gyakran (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelés közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizelési inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Helyi duzzanat (ödéma) megjelenése is nagyon gyakori mellékhatás volt azoknál a betegeknél, akik a Paglitazt inzulinnal együtt szedték. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A Paglitazt szedő nőbetegek esetében gyakran (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) számoltak be a csontok töréséről. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A szemfenéken jelentkező duzzanat (vagy folyadékgyülem) következtében jelentkező homályos látásról (gyakorisága ismeretlen) is beszámoltak a Paglitazt szedő betegeknél. Amennyiben ez a mellékhatás első ízben jelentkezik, mielőbb tájékoztassa orvosát. Amennyiben már homályosan lát, és a tünetek súlyosbodnak, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Allergiás reakciókat jelentettek Paglitazt szedő betegeknél (gyakorisága nem ismert). Ha Önénél súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

A további mellékhatásokat észlelték egyes, Paglitazt szedő betegek:

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- légúti fertőzés
- látászavar
- testsúlynövekedés
- zsibbadásérzet

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- melléküreg gyulladás (szinuszitisz)
- álmatlanság (inszomnia)

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a májenzimszintek emelkedése
- allergiás reakciók

A további mellékhatásokat észlelték a Paglitazt és más vércukorszint csökkentő gyógyszert együtt szedő betegek egy részénél:

nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- csökkent vércukorszint (hipoglikémia)

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- szédülés
- ízületi fájdalom
- impotencia
- hátfájás
- nehézlégzés
- kismértékű vörösvértestszám csökkenés
- szélgörcs

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- cukor jelenléte a vizeletben, fehérje jelenléte a vizeletben
- enzimszintek emelkedése

- forgó jellegű érzés (vertigo)
- verejtékezés
- fáradtságérzet
- étváagnövekedés

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Paglitazt tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Paglitaz**

- A készítmény hatóanyaga a pioglitazon. Minden tablettát 15 mg pioglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (E572).

### **Milyen a Paglitaz külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tablettát, egyik oldalán „15” jelzéssel (7,0 mm átmérőjű).

A tabletták buboréksomagolásban, 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettát tartalmazó dobozban kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

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

### **Gyártó:**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Paglitaz 30 mg tabletta pioglitazon

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Paglitaz és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Paglitaz szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Paglitazt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Paglitazt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Paglitaz és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Paglitaz pioglitazont tartalmaz. Ez egy vércukorszint-csökkentő gyógyszer (antidiabetikum), amelyet a 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétes mellitusz) kezelésére alkalmaznak, amikor a metformin nem megfelelő vagy nem hat kielégítően. A cukorbetegségnek ez a típusa rendszerint felnőttkorban alakul ki.

A Paglitaz a 2-es típusú cukorbetegségben azáltal segít a vércukorszint kontrollálásában, hogy elősegíti a szervezet által termelt inzulin hatékonyabb hasznosítását. 3-6 hónappal azután, hogy elkezdte szedni a Paglitazt, orvosa ellenőrizni fogja, hogy hat-e.

A Paglitaz alkalmazható önmagában olyan betegeknel, akik nem szedhetnek metformint, valamint a diéta és a testmozgás nem vezet a vércukorszint megfelelő kontrolljához, vagy más olyan gyógyszerekhez (úgy mint metformin, szulfonilurea vagy inzulin) is adható, amelyek nem biztosították a vércukorszint megfelelő kontrollját.

#### 2. Tudnivalók a Paglitaz szedése előtt

##### Ne szedje a Paglitazt:

- ha túlérzékeny (allergiás) a pioglitazonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szívelégtelenségben szenved vagy korábban volt már szívelégtelensége.
- ha májbetegsége van.
- ha volt már diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, ami gyors fogyást és hányingert vagy hányást okoz).
- ha húgyhólyagdaganata van vagy valaha volt.
- ha vér van a vizeletében, amit orvosa még nem vizsgált ki.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Paglitaz szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció) vagy szívelégtelensége van, különösen, ha 75 évesnél idősebb. El kell mondania kezelőorvosának, ha gyulladásgátló gyógyszereket szed, melyek szintén okozhatnak folyadék visszatartást és vizenyőt.
- ha egy speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája van (szemfenéki duzzanat).
- ha ciszták vannak a petefészkén (policisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Paglitazt szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nemkívánt terhesség elkerülésére.
- ha máj- vagy szívpanaszai vannak. Mielőtt elkezdni szedni a Paglitazt, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként megismételhetik. Néhány betegnél, régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazon- és inzulin-kezelés mellett szívelégtelenség kialakulását tapasztaltak. Mielőbb értesítse orvosát, ha a szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. a szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi duzzanat (ödéma).

Ha a Paglitazt a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt szedi, valószínűbb, hogy vércukorszintje a normális szint alá csökken (hipoglikémia).

A vörösvértestek számának csökkenését is tapasztalhatja (vérszegénység).

Csonttörés

Pioglitazont szedő betegeknél, főként nőknél nagyobb számú csonttörést észleltek. Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegsége kezelésekor.

### **Gyermekek és serdülők**

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és a Paglitaz**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ön általában folytathatja egyéb gyógyszereinek szedését a Paglitazzal történő kezelés alatt. Azonban bizonyos gyógyszerek különösen nagy valószínűséggel befolyásolhatják a cukor mennyiségét a vérében:

- gemfibrozil (a koleszterinszint csökkentésére használják)
- rifampicin (tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére használják)

Tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét, ha ezek közül valamelyiket szedi. Vércukorszintjét ellenőrizni fogják és lehet, hogy a Paglitaz adagját módosítani kell.

### **A Paglitaz egyidejű bevétele étellel és itallal**

Tablettáit étellel vagy étkezéstől függetlenül is beveheti. A tablettákat egy pohár vízzel vegye be.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Orvosa azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A pioglitazon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

### **A Paglitaz laktóz-monohidrátot tartalmaz.**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni a Paglitazt.

### 3. Hogyan kell szedni a Paglitazt?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Naponta egyszer egy tablettát vegyen be. Szükség esetén kezelőorvosa módosíthatja az adagot. Ha úgy érzi, hogy a Paglitaz hatása túl gyenge, értesítse kezelőorvosát.

Ha a Paglitazt más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel (mint az inzulin, a klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid) szedi, kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy gyógyszereiből kisebb dózisokat kell-e szednie.

Kezelőorvosa a Paglitazzal való kezelés során időszakosan előír vérvizsgálatot. Így ellenőrizhető a máj ép működése.

Ha Ön cukorbetegnek számára javasolt diétát követ, ezt folytatnia kell a Paglitaz szedésének időtartama alatt. Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell; ha testsúlya nőtt, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

#### **Ha az előírtnál több Paglitazt vett be**

Ha véletlenül túl sok Paglitaz tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, ami cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Paglitazt**

A Paglitaz tablettát az előírás szerint, naponta vegye be. Mindazonáltal, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, a szokásos adagolási rend szerint folytatva vegye majd be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Paglitaz szedését**

A Paglitaz tablettát a megfelelő hatás érdekében mindennap használnia kell. Ha abbahagyja a Paglitaz tablettá szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen orvosával, mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegeknél különösképpen az alábbi súlyos mellékhatások jelentkeztek:

A szívelégtelenség gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) jelenség volt azoknál a betegeknél, akik a Paglitazt inzulinnal együtt szedték. A tünetek a szokatlan nehézlégzés vagy gyors testsúlynövekedés vagy helyi duzzanat (ödéma). Amennyiben e mellékhatások bármelyikét észleli, főként, ha 65 évnél idősebb, azonnal forduljon orvoshoz.

A Paglitazt szedő betegek körében nem gyakran (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelés közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizelési inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Helyi duzzanat (ödéma) megjelenése is nagyon gyakori mellékhatás volt azoknál a betegeknél, akik a Paglitazt inzulinnal együtt szedték. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A Paglitazt szedő nőbetegek esetében gyakran (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) számoltak be a csontok töréséről. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A szemfenéken jelentkező duzzanat (vagy folyadékgyülem) következtében jelentkező homályos látásról (gyakorisága ismeretlen) is beszámoltak a Paglitazt szedő betegeknél. Amennyiben ez a mellékhatás első ízben jelentkezik, mielőbb tájékoztassa orvosát. Amennyiben már homályosan lát, és a tünetek súlyosbodnak, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Allergiás reakciókat jelentettek Paglitazt szedő betegeknél (gyakorisága nem ismert). Ha Önénél súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

A további mellékhatásokat észlelték egyes, Paglitazt szedő betegek:

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- légúti fertőzés
- látászavar
- testsúlynövekedés
- zsibbadásérzet

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- melléküreg gyulladás (szinusztisz)
- álmatlanság (inszomnia)

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a májenzimszintek emelkedése
- allergiás reakciók

A további mellékhatásokat észlelték a Paglitazt és más vércukorszint csökkentő gyógyszert együtt szedő betegek egy részénél:

nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- csökkent vércukorszint (hipoglikémia)

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- szédülés
- ízületi fájdalom
- impotencia
- hátfájás
- nehézlégzés
- kismértékű vörösvértestszám csökkenés
- szélgörcs

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- cukor jelenléte a vizeletben, fehérje jelenléte a vizeletben
- enzimszintek emelkedése

- forgó jellegű érzés (vertigo)
- verejtékezés
- fáradtságérzet
- étváagnövekedés

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Paglitazt tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Paglitaz**

- A készítmény hatóanyaga a pioglitazon. Minden tablettát 30 mg pioglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (E572).

### **Milyen a Paglitaz külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tablettát (8,0 mm átmérőjű).

A tabletták buboréksomagolásban, 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettát tartalmazó dobozban kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

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

### **Gyártó:**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Paglitaz 45 mg tabletta pioglitazon

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Paglitaz és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Paglitaz szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Paglitazt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Paglitazt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Paglitaz és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Paglitaz pioglitazont tartalmaz. Ez egy vércukorszint-csökkentő gyógyszer (antidiabetikum), amelyet a 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétes mellitusz) kezelésére alkalmaznak, amikor a metformin nem megfelelő vagy nem hat kielégítően. A cukorbetegségnek ez a típusa rendszerint felnőttkorban alakul ki.

A Paglitaz a 2-es típusú cukorbetegségben azáltal segít a vércukorszint kontrollálásában, hogy elősegíti a szervezet által termelt inzulin hatékonyabb hasznosítását. 3-6 hónappal azután, hogy elkezdte szedni a Paglitazt, orvosa ellenőrizni fogja, hogy hat-e.

A Paglitaz alkalmazható önmagában olyan betegeknel, akik nem szedhetnek metformint, valamint a diéta és a testmozgás nem vezet a vércukorszint megfelelő kontrolljához, vagy más olyan gyógyszerekhez (úgy mint metformin, szulfonilurea vagy inzulin) is adható, amelyek nem biztosították a vércukorszint megfelelő kontrollját.

#### 2. Tudnivalók a Paglitaz szedése előtt

##### Ne szedje a Paglitazt:

- ha túlérzékeny (allergiás) a pioglitazonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szívelégtelenségben szenved vagy korábban volt már szívelégtelensége.
- ha májbetegsége van.
- ha volt már diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, ami gyors fogyást és hányingert vagy hányást okoz).
- ha húgyhólyagdaganata van vagy valaha volt.
- ha vér van a vizeletében, amit orvosa még nem vizsgált ki.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Paglitaz szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció) vagy szívelégtelensége van, különösen, ha 75 évesnél idősebb. El kell mondania kezelőorvosának, ha gyulladásgátló gyógyszereket szed, melyek szintén okozhatnak folyadék visszatartást és vizenyőt.
- ha egy speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája van (szemfenéki duzzanat).
- ha ciszták vannak a petefészkén (policisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Paglitazt szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nemkívánt terhesség elkerülésére.
- ha máj- vagy szívpanaszai vannak. Mielőtt elkezdi szedni a Paglitazt, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként megismételhetik. Néhány betegnél, régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazon- és inzulin-kezelés mellett szívelégtelenség kialakulását tapasztaltak. Mielőbb értesítse orvosát, ha a szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. a szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi duzzanat (ödéma).

Ha a Paglitazt a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt szedi, valószínűbb, hogy vércukorszintje a normális szint alá csökken (hipoglikémia).

A vörösvértestek számának csökkenését is tapasztalhatja (vérszegénység).

Csonttörés

Pioglitazont szedő betegeknél, főként nőknél nagyobb számú csonttörést észleltek. Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegsége kezelésekor.

### **Gyermekek és serdülők**

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és a Paglitaz**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ön általában folytathatja egyéb gyógyszereinek szedését a Paglitazzal történő kezelés alatt. Azonban bizonyos gyógyszerek különösen nagy valószínűséggel befolyásolhatják a cukor mennyiségét a vérében:

- gemfibrozil (a koleszterinszint csökkentésére használják)
- rifampicin (tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére használják)

Tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét, ha ezek közül valamelyiket szedi. Vércukorszintjét ellenőrizni fogják és lehet, hogy a Paglitaz adagját módosítani kell.

### **A Paglitaz egyidejű bevétele étellel és itallal**

Tablettáit étellel vagy étkezéstől függetlenül is beveheti. A tablettákat egy pohár vízzel vegye be.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Orvosa azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A pioglitazon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

### **A Paglitaz laktóz-monohidrátot tartalmaz.**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni a Paglitazt.

### 3. Hogyan kell szedni a Paglitazt?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Naponta egyszer egy tablettát vegyen be. Szükség esetén kezelőorvosa módosíthatja az adagot. Ha úgy érzi, hogy a Paglitaz hatása túl gyenge, értesítse kezelőorvosát.

Ha a Paglitazt más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel (mint az inzulin, a klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid) szedi, kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy gyógyszereiből kisebb dózisokat kell-e szednie.

Kezelőorvosa a Paglitazzal való kezelés során időszakosan előír vérvizsgálatot. Így ellenőrizhető a máj ép működése.

Ha Ön cukorbetegnek számára javasolt diétát követ, ezt folytatnia kell a Paglitaz szedésének időtartama alatt. Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell; ha testsúlya nőtt, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

#### **Ha az előírtnál több Paglitazt vett be**

Ha véletlenül túl sok Paglitaz tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, ami cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Paglitazt**

A Paglitaz tablettát az előírás szerint, naponta vegye be. Mindazonáltal, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, a szokásos adagolási rend szerint folytatva vegye majd be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Paglitaz szedését**

A Paglitaz tablettát a megfelelő hatás érdekében mindennap használnia kell. Ha abbahagyja a Paglitaz tablettá szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen orvosával, mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegeknél különösképpen az alábbi súlyos mellékhatások jelentkeztek:

A szívelégtelenség gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) jelenség volt azoknál a betegeknél, akik a Paglitazt inzulinnal együtt szedték. A tünetek a szokatlan nehézlégzés vagy gyors testsúlynövekedés vagy helyi duzzanat (ödéma). Amennyiben e mellékhatások bármelyikét észleli, főként, ha 65 évnél idősebb, azonnal forduljon orvoshoz.

A Paglitazt szedő betegek körében nem gyakran (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelés közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizelési inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Helyi duzzanat (ödéma) megjelenése is nagyon gyakori mellékhatás volt azoknál a betegeknél, akik a Paglitazt inzulinnal együtt szedték. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A Paglitazt szedő nőbetegek esetében gyakran (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) számoltak be a csontok töréséről. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A szemfenéken jelentkező duzzanat (vagy folyadékgyülem) következtében jelentkező homályos látásról (gyakorisága ismeretlen) is beszámoltak a Paglitazt szedő betegeknél. Amennyiben ez a mellékhatás első ízben jelentkezik, mielőbb tájékoztassa orvosát. Amennyiben már homályosan lát, és a tünetek súlyosbodnak, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Allergiás reakciókat jelentettek Paglitazt szedő betegeknél (gyakorisága nem ismert). Ha Önnek súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

A további mellékhatásokat észlelték egyes, Paglitazt szedő betegek:

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- légúti fertőzés
- látászavar
- testsúlynövekedés
- zsibbadásérzet

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- melléküreg gyulladás (szinusztisz)
- álmatlanság (inszomnia)

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a májenzimszintek emelkedése
- allergiás reakciók

A további mellékhatásokat észlelték a Paglitazt és más vércukorszint csökkentő gyógyszert együtt szedő betegek egy részénél:

nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- csökkent vércukorszint (hipoglikémia)

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- szédülés
- ízületi fájdalom
- impotencia
- hátfájás
- nehézlégzés
- kismértékű vörösvértestszám csökkenés
- szélgörcs

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- cukor jelenléte a vizeletben, fehérje jelenléte a vizeletben
- enzimszintek emelkedése

- forgó jellegű érzés (vertigo)
- verejtékezés
- fáradtságérzet
- étváagnövekedés

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Paglitazt tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Paglitaz**

- A készítmény hatóanyaga a pioglitazon. Minden tablettát 45 mg pioglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (E572).

### **Milyen a Paglitaz külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tablettát, egyik oldalán „45” jelzéssel (10,0 mm átmérőjű).

A tabletták buboréksomagolásban, 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettát tartalmazó dobozban kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

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

### **Gyártó:**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt