

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Paglitaz 15 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 15 mg ta' pioglitazone (bħala hydrochloride).

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 88.83 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli tondi u bojod għal kwazi bojod bi truf imċandrin u intalġati bi "15" fuq naha wahda (dijametru 7.0 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pioglitazone huwa ndikat bħala kura sekondarja jew terzjarja ta' dijabete mellitus tat-tip 2 kif deskritt hawn taht:

bħala **monoterapija**

- f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piż żejjed) li mhumiex ikkontrollati sew minn dieta u eżerċizzju li għalihom metformin mhux adattat minhabbla kontraindikazzjonijiet jew intolleranza

bħala **terapija doppja mill-halq** f'tahlita ma'

- metformin, f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piż żejjed) b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja monoterapija b'metformin fl-ogħla doża ttollerata
- medicina tat-tip sulphonylurea, f'pazjenti adulti li wrew intolleranza għal metformin jew li għalihom metformin huwa kontraindikata, b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja monoterapija b'medicina tat-tip sulphonylurea fl-ogħla doża ttollerata

bħala **terapija tripla mill-halq** f'tahlita ma'

- metformin u medicina tat-tip sulphonylurea, f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piż żejjed) b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja terapija doppja mill-halq.
- Pioglitazone huwa indikat ukoll għall-użu flimkien ma' insulina f'pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 b'kontroll glicemiku insuffiċjenti bl-insulina u li għalihom metformin mhux adattat minhabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza (ara sezzjoni 4.4).

Wara bidu tat-terapija b'pioglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati mill-ġdid wara 3 sa 6 xhur sabiex tiġi evalwata s-suffiċjenza tar-rispons għat-trattament (eż. tnaqqis fl-HbA1c). F'pazjenti li juru nuqqas ta' rispons suffiċjenti, pioglitazone għandu jitwaqqaf. Fid-dawl ta' riskji potenzjali marbuta ma' terapija fit-tul, it-tobba għandhom jikkonfermaw f'evalwazzjonijiet ta' rutina sussegwenti li l-benefiċċju ta' pioglitazone hu mmantenut (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požologija

Pioglitazone jista' jinbada b'15 mg jew 30 mg darba kuljum. Id-doża tista' tiġi miżjuda bil-mod sa 45 mg darba kuljum.

F'għotja flimkien ma' insulina, id-doża kurrenti ta' insulina tista' titkompla hekk kif tinbada terapija b'pioglitazone. Jekk il-pazjenti jirrappurtaw ipoglicemija, id-doża ta' insulina għandha titnaqqas.

Popolazzjoni speċjali

Persuni akbar fl-età

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju għall-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). It-tobba għandhom jibdew it-trattament bl-inqas doża possibbli u d-doża tizdied gradwalment, speċjalment meta pioglitazone jingħata flimkien ma' l-insulina (ara sezzjoni 4.4 Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju f'pazjenti b'indeboliment renali (tneħħija ta' kreatinina > 4 ml/min) (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx tagħrif disponibbli minn pazjenti b'dijalisi u għalhekk pioglitazone m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Pioglitazone m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pioglitazone fi tfal u adoloxxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena, ma ġewx stabbiliti. M'hemmx dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pilloli pioglitazone jittiehdu mill-halq darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta. Pilloli għandhom jinbelghu ma' tazza ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Pioglitazone huwa kontra-indikat f'pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sessjoni 6.1,
- insuffiċjenza kardijaka jew passat ta' insuffiċjenza kardijaka (NYHA stadju I sa IV),
- indeboliment epatiku,
- ketoacidożi dijabetika,
- kancer tal-bużżieqa attwali jew storja ta' kancer tal-bużżieqa,
- ematurja makroskopika mhux mistharrga.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka

Pioglitazone jista' jikkawża żamma ta' fluwidu, li tista' tirkadi jew twassal għall-insuffiċjenza tal-qalb. Meta jiġu kkurati pazjenti li għandhom ta' l-inqas fattur ta' riskju wieħed għall-iżvilupp ta'

insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (eż. infart mijokardijaku minn qabel jew mard fl-arterji koronarji bis-sintomi jew f'nies anzjani), it-tobba għandhom jibdwu bl-inqas doża disponibbli u jżidu d-doża bil-mod. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, zieda fil-piż jew edima, speċjalment dawk b'riserva kardijaka mnaqqsa.

Kien hemm każijiet wara tqeghid fis-suq ta' insuffiċjenza kardijaku rrapportati meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb; Pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, zieda fil-piż jew edima meta pioglitazone jingħata flimkien ma' insulina. Minhabba li insulina u pioglitazone huma assoċjati ma' żamma ta' fluwidu, l-għotja flimkien tista' żżid ir-riskju ta' edima. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq każijiet ta' edema periferali u insuffiċjenza kardijaka kienu rrapportati wkoll f'pazjenti b'użu konkomitanti ta' pioglitazone u mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi, li jinkludu inibituri selettivi COX-2. Pioglitazone għandu jitwaqqaf jekk isehh xi deterjorament fl-istat kardijaku.

Ir-riżultat ta' studju kardjovaskulari b'pioglitazone f'pazjenti taħt il-75 sena b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'mard makrovaskulari maġġuri eżistenti minn qabel. Pioglitazone jew placebo kienu miżjuda mat-terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti sa 3.5 snin. Dan l-istudju wera zieda fir-rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb, iżda dan ma wassalx għal zieda fil-mortalità f'dan l-istudju.

Persuni akbar fl-età

L-użu flimkien ma' l-insulina għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni fl-anzjani minhabba r-riskju oghla ta' insuffiċjenza serja tal-qalb.

Fid-dawl tar-riskji relatati ma' l-età (speċjalment kancer fil-bużżeġa, ksur u insuffiċjenza tal-qalb), il-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa kemm qabel kif ukoll waqt il-kura fl-anzjani.

Kancer fil-bużżeġa

Każijiet ta' kancer tal-bużżeġa tal-awrina kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'meta-analizi ta' provi kliniċi kkontrollati b'pioglitazone (19-il każ minn 12,506 pazjent, 0.15%) milli fil-gruppi ta' kontroll (7 każijiet minn 10,212 pazjent, 0.07%) HR = 2.64 (95% CI 1.11-6.31, p = 0.029). Wara l-eskluzjoni ta' pazjenti fejn l-espożizzjoni għall-mediċina tal-istudju kien ta' inqas minn sena fiż-żmien id-djanjosi tal-kancer tal-bużżeġa tal-awrina, kien hemm 7 każijiet (0.06%) fuq pioglitazone u 2 każijiet (0.02%) fil-gruppi ikkontrollati. Dejta epidemoloġika disponibbli tissuggerixxi wkoll riskju ta' zieda żgħira fil-kancer tal-bużżeġa tal-awrina f'pazjenti dijabetiċi kkurati b'pioglitazone b'mod partikolari f'pazjenti kkurati għal dewmien itwal u bl-ogħla dożi kumulattivi. Riskju possibbli wara trattament ta' perijodu qasir ma jistax jiġi eskluż.

Fatturi ta' riskju għal kancer tal-bużżeġa għandha tigi evalwata qabel ma tinbeda kura b'pioglitazone (ir-riskji jinkludu l-età, l-istorja tat-tipjip, l-espożizzjoni għal xi aġenti okkupazzjonali jew kimoterapija eż. cyclophosphamide jew qabel it-trattament tar-radżazzjoni fir-reġjun pelviku). Kull ematurja makroskopika għandhom jiġu investigati qabel ma tinbeda terapija b'pioglitazone.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex iffitxu l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk ematurja makroskopika jew sintomi oħra bħal tagħmel l-awrina jew urġenza tal-awrina jiżviluppaw waqt it-trattament.

Sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied

Kien hemm rapporti rari ta' disfunzjoni epatoċellolari waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, huwa rakkomandat li, pazjenti kkurati b'pioglitazone jagħmlu sorveljanza perjodika tal-enzimi tal-fwied. L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati qabel ma tinbeda terapija b'pioglitazone f'kull pazjent. Terapija b'pioglitazone m'għandiex tinbeda f'pazjenti b'livelli miżjuda ta' l-enzimi tal-fwied fil-linja bażika (ALT > 2.5 X l-ogħla limitu tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied.

Wara l-bidu tat-terapija b'pioglitazone, huwa rakkomandat li l-enzimi tal-fwied ikunu sorveljati perjodikament ibbażat fuq ġudizzju kliniku. Jekk il-livelli ta' ALT jiżdiedu sa 3 X l-ogħla limitu tan-normal waqt it-terapija b'pioglitazone, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jerġu jiġu ċċekkjati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli ta' ALT jibqgħu > 3 X l-ogħla limitu tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni epatika, li jistgħu jinkludu tqallih mhux spjegat, rimettar, uġiġh addominali, ghejja, anoressija u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied iridu jiġu ċċekkjati. Id-deċiżjoni dwar jekk il-pazjent għandux jitkompla bit-terapija b'pioglitazone għandha tiġi ggwidata minn ġudizzju kliniku sakemm isiru l-valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tkun osservata s-suffeġra, il-medicina għandha titwaqqaf.

Żieda fil-piż

Fi provi kliniċi b'pioglitazone kien hemm evidenza ta' zieda fil-piż relatata mad-doża, li setgħet kienet minhabba akkumulazzjoni ta' xaħam u f'xi każijiet assoċjata ma' żamma ta' fluwidu. F'xi każijiet zieda fil-piż tista' tkun sintomu ta' insuffiċjenza kardijaka, għalhekk il-piż għandu jiġi sorveljat mill-viċin. Parti mill-kura ta' dijabete hija kontroll tad-dieta. Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex isegwu b'reqqa dieta li tikkontrolla l-ammont ta' kaloriji.

Ematologija

Kien hemm tnaqqis żgħir fil-medja ta' emoglobina (tnaqqis relattiv ta' 4 %) u ematokrita (tnaqqis relattiv ta' 4.1 %) waqt terapija b'pioglitazone, konsistenti ma' emodiluzzjoni. Tibdiliet simili deheru fi provi kkontrollati komparattivi b'pioglitazone f'pazjenti kkurati b'metformin (tnaqqis relattiv fl-emoglobina 3 – 4 % u fl-ematokrita 3.6 – 4.1 %) u fi kwantità inqas b'sulphonylurea u bl-insulina (tnaqqis relattiv fl-emoglobina 1 – 2 % u fl-ematokrita 1 – 3.2 %).

Ipoglicemija

Bħala konsegwenza ta' zieda fis-sensittività għall-insulina, pazjenti li qed jirċievu pioglitazone f'terapija mill-halq doppja jew tripla ma' medicina tat-tip sulphonylurea jew f'terapija doppja mal-insulina jistgħu jkunu f'riskju ta' ipoglicemija relatata mad-doża, u tista' tkun neċessarja tnaqqis fid-doża tal-medicina tat-tip sulphonylurea jew tal-insulina.

Disturbi fl-għajnejn

Rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' żvilupp jew irkadar ta' edima makulari dijabetika bi tnaqqis fl-akutezza viżiva ġew irrappurtati b' thiazolidinediones, inkluz pioglitazone. Hafna minn dawn il-pazjenti rrappurtaw edima periferika fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn pioglitazone u l-edima makulari iżda t-tobba għandhom joqgħodu attenti għall-possibiltà ta' edima makulari jekk il-pazjenti jirrappurtaw disturbi fl-akutezza viżiva; għandha tiġi kkunsidrata referenza oftalmologika xierqa.

Ohrajn

Kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' fratturi fl-għadam fin-nisa f'analizi globali ta' reazzjonijiet avversi ta' fratturi fl-għadam miksuba minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati u double blind b'aktar minn 8,100 pazjent ikkurat b'pioglitazone u 7,400 pazjent ikkurat bi prodott paragun, fuq kura sa 3.5 snin.

Fratturi kienu osservati f'2.6 % ta' nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone meta mqabbel ma' 1.7 % tan-nisa kkurati bi prodott paragun. Ma kienux osservati żidiet fir-rati ta' fratturi fl-irġiel kkurati b'pioglitazone (1.3%) meta mqabbel mal-prodott paragunabbli (1.5 %).

L-inċidenza ta' fratturi kkalkulata kienet ta' 1.9 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati b'pioglitazone u 1.1 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati bi prodott ta' paragun. Iż-żieda osservata fir-riskju ta' fratturi għan-nisa f'dan id-dataset fuq pioglitazone għalhekk huwa ta' 0.8 ratturi kull 100 sena ta' pazjent ta' użu.

Fl-istudju PROactive dwar ir-riskju kardjovaskulari li dam 3.5 snin, 44/870 (5.1 %; 1.0 fratturi kull 100 sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati b'pioglitazone kellhom esperjenza ta' fratturi meta mqabbel ma' 23/905 (2.5 %; 0.5 fratturi kull 100 sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott paragun. Ma kinietx osservata zieda fir-rata ta' fratturi f'irgħiel ikkurati b'pioglitazone (1.7 %) meta mqabbla ma' prodott paragun (2.1 %).

Xi studji epidemjologiċi ssuġġerew riskju akbar ta' ksur b'mod simili kemm fl-irgħiel u n-nisa.

Ir-riskju ta' fratturi għandu jiġi kkunsidrat fil-kura fit-tul ta' pazjenti kkurati b'pioglitazone.

Bħala konsegwenza ta' azzjoni msahħa ta' l-insulina, kura b'pioglitazone f'pazjenti bis-sindromu ta' ovarji poliċistiċi jista' jwassal għal bidu mill-ġdid tal-ovulazzjoni. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju ta' tqala. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tar-riskju ta' tqala u jekk il-pazjenta tixtieq tinqabad tqala jew jekk it-tqala ssehh, il-kura għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.6).

Pioglitazone għandu jintuża b'attenzjoni waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri (eż. gemfibrozil) jew indutturi (eż. rifampicin) taċ-ċitokromju P450 2C8. Il-kontroll glicemiku għandu jiġi sorveljat mill-viċin. Għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament fid-doża ta' pioglitazone fil-firxa ta' dożaġġ rakkomandat jew bidliet fil-kura dijabetika (ara sezzjoni 4.5).

Il-pilloli Paglitaz fihom lactose monohydrate u għalhekk m'għandhomx jingħataw lill-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott urew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika u l-anqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. L-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' mediċini tat-tip sulphonylureas ma tidhirx li taffettwa il-farmakokinetika tal-mediċini tat-tip sulphonylurea. Studji fil-bniedem jissuġġerixxu li m'hemm l-ebda induzzjoni taċ-ċitokromju prinċipali induċibbli P450, 1A, 2C8/9 u 3A4. Studji *in vitro* wrew li m'hemm l-ebda induzzjoni ta' kull sottotip ta' ċitokromju P450. Mhumex mistennja interazzjonijiet ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi, eż. kontraċettivi mill-halq, cyclosporin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju, u inibituri ta' HMGCoA reductase.

Huwa rrapportat li l-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għall-zieda ta' 3-darbiet fl-AUC ta' pioglitazone. Minhabba li hemm potenzjal ta' zieda fl-effetti avversi relatati mad-doża ta' pioglitazone, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' pioglitazone meta gemfibrozil jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4). Hija rrapportata li l-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għal tnaqqis ta' 54% fl-AUC ta' pioglitazone. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' pioglitazone tiżdied meta rifampicin jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta bizzejjed fil-bniedem sabiex tiġi determinata is-sigurtà ta' pioglitazone waqt it-tqala. Restrizzjoni tat-tkabbir tal-fetu kienet evidenti fi studji b'pioglitazone fuq il-bhejjem. Dan kien attribwit għall-azzjoni ta' pioglitazone li jnaqqas l-iperinsulinemija fl-omm u jzid ir-reżistenza għall-insulina li jsehhu waqt it-tqala u b'hekk inaqqas id-disponibilità tas-substrati metabolici għat-tkabbir tal-fetu. Ir-rilevanza ta' dan il-mekkanizmu fil-bnedmin mhix ċara u pioglitazone m'għandux jintuża fit-tqala.

Treddigh

Intwera li pioglitazone jinstab fil-halib ta' firien li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk pioglitazone jitneħħiex fil-halib tal-bniedem. Għalhekk, pioglitazone m'għandux jingħata lill-nisa li qed iredgħu.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-indiċi ta' kopulazzjoni, mili jew fertilità fi studji ta' fertilità fl-annimali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pioglitazone m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni. Madankollu il-pazjenti li jesperjenzaw disturbi viżivi għandhom ikunu kawti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Reazzjonijiet avversi rappurtati aktar ($> 0.5\%$) milli fil-placebo u f'aktar minn każ iżolat f'pazjenti li qed jirċievu pioglitazone fi studji double-blind huma mnizzla hawn taht bis-sistema ta' terminu ppreferut MedDRA permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala:

- Komuni ħafna ($\geq 1/10$)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)
- Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$);
- Rari ħafna ($< 1/10,000$)
- Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li għandhom l-ghola inċidenza u li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk bl-inqas inċidenza u anqas serji.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulphonylurea	ma' metformin u sulphonylurea	ma' insulina
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet					
Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
bronkite					komuni
sinusite	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika					

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulphonylurea	ma' metformin u sulphonylurea	ma' insulina
anemija		komuni			
Disturbi fis-sistema immuni					
sensittività eċċessiva u reazzjonijiet allergiċi ¹	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni					
ipoglicemija			mhux komuni	komuni ħafna	komuni
żieda fl-aptit			mhux komuni		
Disturbi fis-sistema nervuża					
ipoesteżija	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
uġiġħ ta' ras		komuni	mhux komuni		
sturdament			komuni		
insonnja	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi fl-għajnejn					
disturbi viżwali ²	komuni	komuni	mhux komuni		
edima makulari ³	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika					
vertiġini			mhux komuni		
Disturbi fil-qalb					
insuffiċjenza tal-qalb ⁴					komuni
Neoplażmi bennini, malanni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)					
kanċer tal-bużżieqa	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi					

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulpho-nylurea	ma' metformin u sulpho-nylurea	ma' insulina
respiratorji, toraciċi u medjastinali					
qtugħ ta' nifs					komuni
Disturbi gastro-intestinali					
gass		mhux komuni	komuni		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda					
għaraq			mhux komuni		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessut konnettiv					
ksur ta' għadam ⁵	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
artralġja		komuni		komuni	komuni
uġiġħ fid-dar					komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja					
ematurja		komuni			
glikosurja			mhux komuni		
proteina fl-awrina			mhux komuni		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider					
impotenza		komuni			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata					
edima					Komuni ħafna
għeja			mhux komuni		
Investigazzjonijiet					
żieda fil-piż ⁶	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
żieda fil-creatine				komuni	

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulphonylurea	ma' metformin u sulphonylurea	ma' insulina
phosphokinase fid-demm					
żieda ta' lactic dehydrogenase			mhux komuni		
żieda f'alanine aminotransferase ⁷	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

¹ Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti kkurati b'pioglitazone kienu irrappurtati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, angjoedema u urtikarja.

² Disturbi viżwali ġew irrappurtati l-aktar fil-bidu tal-kura u huma relatati ma' tibdil fil-glucose fid-demm minhabba alterazzjoni temporanja fit-turgidità u fl-indiċi refrattiv tal-lenti kif osservat b'agenti ipoglicemici oħra.

³ Edima kienet irrappurtata f'6 – 9 % tal-pazjenti kkurati b'pioglitazone fuq medda ta' sena fi provi kliniċi kkontrollati. Ir-rati ta' edima għall-gruppi ta' paragun (sulphonylurea, metformin) kienu ta' 2 - 5 %. Ir-rapporti ta' edima ġeneralment kienu ħfief għal moderati u normalment ma kienux jinhtiegu t-twaqqif tal-kura.

⁴ Fi provi kliniċi kkontrollati, l-inċidenza ta' rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb b'kura b'pioglitazone kienet l-istess b'għall-gruppi ta' kura bil-placebo, metformin u sulphonylurea, iżda żdiedet meta ntūza f'terapija kombinata ma' insulina. Fi studju dwar ir-riżultat f'pazjenti b'mard makrovaskulari magħguri minn qabel, l-inċidenza ta' insuffiċjenza serja tal-qalb kienet 1.6% għola b'pioglitazone milli bil-placebo, meta miżjud ma' terapija li tinkludi insulina. Madankollu, dan ma wassalx għal żieda fil-mortalità f'dan l-istudju. F'dan l-istudju f'pazjenti li qed jirċievu pioglitazone u l-insulina, kien osservat persentaġġ oghla ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti li għandhom ≥ 65 sena meta mqabbla ma' daww izgħar minn 65 sena (9.7% meta mqabbla ma' 4.0%). F'pazjenti fuq l-insulina mingħajr pioglitazone l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb kienet 8.2% f'daww ≥ 65 sena meta mqabbla ma' 4.0% f'pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Insuffiċjenza tal-qalb kienet irrappurtata bl-użu ta' pioglitazone wara t-tqegħid fis-suq u aktar ta' spiss meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza kardijaka.

⁵ Twettqet analiżi ta' tagħrif miġbur ta' rapporti ta' effetti mhux mixtieqa ta' fratturi fl-għadam minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati b'paragun, u double blind b'aktar minn 8,100 pazjent fil-gruppi kkurati b'pioglitazone u 7400 pazjent fil-gruppi kkurati bi prodott paragun li damu sa 3.5 snin. Kienet osservata rata akbar ta' fratturi fl-għadam f'nisa li kienu qed jiehdu pioglitazone (2.6 %) meta mqabbla mal-paragun (1.7 %). Ma kienux osservati żidiet fir-rati ta' fratturi fl-irġiel kkurati b'pioglitazone (1.3 %) meta mqabbel mal-prodott ta' paragun (1.5 %). Fl-istudju PROactive ta' 3.5 snin, 44/870 (5.1 %) tal-pazjenti nisa kkurati b'pioglitazone kellhom esperjenza ta' fratturi meta mqabbel ma' 23/905 (2.5 %) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott paragun. Ma kienetx osservata żieda fir-rata ta' fratturi f'irġiel ikkurati b'pioglitazone (1.7 %) meta mqabbla ma' prodott paragun (2.1 %).

⁶ Fi provi attivi kkontrollati ta' paragun, iż-żieda medja fil-piż bi pioglitazone mogħti b'hala monoterapija kienet ta' 2 – 3 kg fuq medda ta' sena. Dan huwa simili għal dak sservat fi grupp attiv ta' paragun b'sulphonylurea. Fi provi ta' tahlita, pioglitazone miżjud ma' metformin wassal għall-żieda medja fil-piż fuq medda ta' sena ta' 1.5 kg u miżjud ma' sulphonylurea ta' 2.8 kg. Fi gruppi ta'

paragun, iż-żieda ta' sulphonylurea ma' metformin wasslet għall-żieda medja fil-piż ta' 1.3 kg u ż-żieda ta' metformin ma' sulphonylurea għall-tnaqqis medju fil-piż ta' 1.0 kg.

⁷Fi provi kliniċi b'pioglitazone l-inċidenza ta' elevazzjonijiet ta' ALT aktar minn tlett darbiet l-għola limitu tan-normal kienet daqs il-placebo iżda inqas minn dik li deheret fil-grupp ta' paragun b'metformin jew b'sulphonylurea. Livelli medji tal-eżimi tal-fwied naqsu b'kura bi pioglitazone. Każijiet rari ta' żieda fl-eżimi tal-fwied u disfunzjoni epatoċellulari sehhew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Minkejja li f'każijiet rari hafna kien irrappurtat riżultat fatali, relazzjoni kawżali ma gietx stabbilita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Fi studji kliniċi, pazjenti haġu pioglitazone f'doża aktar mill-għola doża rakkomandata ta' 45 mg kuljum. Id-doża massima rrappurtata ta' 120 mg/kuljum għal erbat ijiem, u wara 180 mg/kuljum għal sebat ijiem ma kienet assoċjata ma' l-ebda sintomi.

Ipoglicemija tista' ssehh f'għotja flimkien ma' sulphonylureas jew insulina.

Gestjoni

Miżuri ta' sapport sintomatiku u generali għandhom jittiehdu f'każ ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jittiehdu fid-dijabete, mediċini li jibaxxu l-glucose fid-demm, minbarra l-insulini; kodiċi ATC: A10BG03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-effetti ta' pioglitazone jistghu jkunu medjati minn tnaqqis fir-reżistenza għall-insulina. Pioglitazone jidher li jaħdem permezz ta' attivazzjoni ta' riċetturi nukleari speċifiċi (peroxisome proliferator activated receptor gamma) li jwassal għal żieda fis-sensittività għall-insulina tal-fwied, xaham u ċelloli tal-muskoli skeletrali fl-annimali. Kura b'pioglitazone intweriet li tnaqqas il-hruġ ta' glucose mill-fwied u żżid it-tnehhija periferali ta' glucose f'każ ta' reżistenza għall-insulina.

Effetti farmakodinamiċi

Kontroll glicemiku waqt is-sawm jew wara l-ikel jitjieb f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Il-kontroll glicemiku mtejjeb huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-insulina kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel.

Effikaċja klinika u sigurtà

Prova klinika ta' pioglitazone vs. gliclazide bħala monoterapija giet estiża għal sentejn sabiex jiġi studjat il-hin sal-falliment tal-kura (definit bħala d-dehra ta' $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ wara l-ewwel sitt xhur ta' terapija). Analizi Kaplan-Meier wriet hin iqsar għall-falliment tal-kura f'pazjenti kkurati b'gliclazide, meta mqabbla ma' pioglitazone. Wara sentejn, il-kontroll glicemiku (iddefinit bħala $HbA_{1c} < 8.0\%$) inżamm f'69% tal-pazjenti kkurati b'pioglitazone, meta mqabbla ma' 50% tal-pazjenti fuq gliclazide. Fi studju ta' sentejn b'terapija kombinata li qabbel pioglitazone ma' gliclazide meta miżjuda ma' metformin, il-kontroll glicemiku mkejje bħala it-tibdil medju mill-linja bażika ta' HbA_{1c} kien simili bejn il-gruppi ta' kura wara l-ewwel sena. Ir-rata ta' deterjorazzjoni ta' HbA_{1c} waqt it-tieni sena kienet

inqas b'pioglitazone milli b'gliclazide.

Fi prova kkontrollata bil-plaċebo, pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat minkejja perjodu ta' ottimizazzjoni b'insulina ta' 3 xhur, kienu każwali għal pioglitazone jew plaċebo għal 12-il xahar. Pazjenti li rċevew pioglitazone kellhom tnaqqis medju f' HbA_{1c} ta' 0.45 % meta mqabbel ma' daww li komplew fuq l-insulina biss, u fil-grupp ikkurat b'pioglitazone kien hemm tnaqqis fid-doża tal-insulina.

Analizi HOMA juri li pioglitazone itejjeb il-funzjoni taċ-ċellola beta kif ukoll iżid is-sensittività għall-insulina. Studji kliniċi ta' sentejn urew żamma ta' dan l-effett.

Fi provi kliniċi ta' sena, pioglitazone b'mod konsistenti wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-proporzjon ta' albumin/creatinine meta mqabbel mal-linja bażika.

L-effett ta' pioglitazone (45 mg monoterapija vs. plaċebo) kien studjat fi prova żgħira ta' 18-il ġimgħa f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2. Pioglitazone kien assoċjat ma' żieda sinifikanti fil-piż. Xaħam fil-vixxi naqas b'mod sinifikanti, filwaqt li kien hemm żieda fil-massa ta' xaħam ekstra-addominali. Tibdiliet simili fid-distribuzzjoni tax-xaħam fil-ġisem b'pioglitazone saru flimkien ma' titjib fis-sensittività għall-insulina. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi, kienu osservati tnaqqis fit-trigliceridi totali fil-plażma u fil-fatty acids hielsa, u żieda fil-livelli ta' HDL-kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo, b'żiediet żgħar, iżda klinikament rilevanti fil-livelli ta' LDL-kolesterol. Fi provi kliniċi li damu sa sentejn, pioglitazone naqqas it-trigliceridi totali fil-plażma u l-fatty acids hielsa, u żied l-livelli ta' HDL kolesterol, meta mqabbel mal-plaċebo, metformin jew gliclazide. Pioglitazone ma wassalx għall-żieda statistikament sinifikanti fil-livell ta' LDL kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo, filwaqt li tnaqqis kien osservat b'metformin u gliclazide. Fi studju ta' 20 ġimgħa, minbarra li naqqas it-trigliceridi waqt is-sawm, pioglitazone naqqas l-ipertriglicidemija wara l-ikel permezz ta' effett kemm fuq it-trigliceridi assorbiti kif ukoll fuq daww prodotti mill-fwied. Dawn l-effetti kienu indipendenti mill-effetti ta' pioglitazone fuq il-glicemija u kienu differenti b'mod statistikament sinifikanti minn daww ta' glibenclamide.

Fi PROactive, studju dwar l-effett kardjovaskulari, 5238 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'mard makrovaskulari maġġur li kien hemm minn qabel kienu każwali għal pioglitazone jew plaċebo li kienu miżjuda ma' terapija anti-dijabetika u kardjovaskulari eżistenti, sa 3.5 snin. Il-popolazzjoni taħt studju kellha eta' medja ta' 62 sena; it-tul medju tad-dijabete kienet ta' 9.5 snin. Madwar terz tal-pazjenti kienu qed jirċievu l-insulina flimkien ma' metformin u jew medicina tat-tip sulphonylurea. Biex ikunu eligibbli, il-pazjenti ried ikollhom waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: infart mijokardiku, puplesija, intervent kardijaku perkutanju jew bypass bi graft tal-arterja koronarja, sindromu koronarju akut, mard koronarju arterjali, jew mard tal-arterji periferali miżduda. Kważi nofs il-pazjenti kellhom minn qabel infart mijokardijaku u madwar 20% kellhom puplesija. Madwar nofs il-popolazzjoni taħt studju kellhom minn tal-inqas tnejn minn dawn il-kriterji ta' dħul ta' passat kardjovaskulari. Kważi s-soġġetti kollha (95%) kienu qed jirċievu prodotti mediċinali kardjovaskulari (imblokkaturi beta, inibituri ACE, antagonisti ta' angiotensin II, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, nitrati, dijuretiċi, aspirina, statins, fibrates).

Għalkemm l-istudju falla fil-mira primarja tiegħu, li kienet magħmula mill-kawżi kollha ta' mortalità, infart mijokardiku mhux fatali, puplesija, sindromu koronarju akut, amputazzjoni maġġura tas-sieq, rivaskularizzazzjoni koronarja u rivaskularizzazzjoni tas-sieq, ir-riżultati ssuġġerixxu li m'hemmx periklu kardjovaskulari dwar l-użu ta' pioglitazone fit-tul. Madankollu, l-inċidenza ta' edima, żieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb żdiedu. Ma kienetx osservata żieda fil-mortalità minn insuffiċjenza tal-qalb.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini neħhiet l-obbligu li r-riżultati ta' studji jiġu pprezentati bl'Pioglitazone fis-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika ta' Tip 2 Diabetes Mellitus. Ara sezzjoni 4.2 għall-aktar informazzjoni fuq l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara ghotja mill-halq, pioglitazone jiġi assorbit malajr, u l-ghola konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul normalment jintlaħqu saghtejn wara l-ghotja. Zieda proporzjonali fil-konċentrazzjoni fil-plażma kienet osservata f'dozi minn 2 – 60 mg. Stat stabbli jintlaħaq wara 4 – 7 ijiem ta' dożaġġ. Dożaġġ ripetut ma jwassalx f'akkumulazzjoni tal-medicina jew tal-metaboliti. L-assorbiment mhux influwenzat mit-tehid ta' ikel. Il-bijodisponibilità assoluta hija aktar minn 80 %.

Distribuzzjoni

Il-volum stmat ta' distribuzzjoni fil-bnedmin huwa ta' 0.25 l/kg.

Pioglitazone u l-metaboliti attivi kollha huma marbuta b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (>99 %).

Bijotrasformazzjoni

Pioglitazone jgħaddi minn metabolizmu epatiku estensiv permezz ta' idroksilazzjoni tal-gruppi ta' aliphatic methylene. Dan isir primarjament permezz taċ-ċitokromju P450 2C8, għalkemm isoformi oħra jistgħu jkunu involuti f'ammont inqas. Tlieta mis-sitt metaboliti identifikati huma attivi (M-II, M-III, u M-IV). Meta l-attività, konċentrazzjonijiet u twaħhil mal-proteini jittehd u f'konsiderazzjoni, pioglitazone u l-metabolita M-III ikkontribwew l-istess għall-effikaċja. Fuq din il-bażi, il-kontribut ta' M-IV għall-effikaċja huwa madwar tliet-darbiet dik ta' pioglitazone, filwaqt li l-effikaċja relattiva ta' M-II hija minima.

Studji *in vitro* ma wrew l-ebda evidenza li pioglitazone jinibixxi xi sottotip taċ-ċitokromju P450. M'hemm l-ebda induzzjoni tal-isożimi prinċipali ta' P450 induċibbli 1A, 2C8/9, u 3A4 fil-bniedem.

Studji dwar interazzjoni wrew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett relevanti la fuq il-farmakokinetika u lanqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. L-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) jew ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) huwa rrapportat li jżid jew inaqqas, rispettivament, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' pioglitazone (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara ghotja mill-halq ta' pioglitazone radjulabiljat lill-bniedem, it-tikkettjar miġbur kien l-aktar fl-ippurgar (55 %) u f'ammont inqas fl-awrina (45 %). Fl-annimali, jista' jiġi osservat ammont żgħir biss ta' pioglitazone mhux mibdul fl-awrina jew fl-ippurgar. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni mill-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul fil-bniedem hija 5 sa 6 sigħat u għall-metaboliti attivi kollha tiegħu, 16 sa 23 siegħa.

Persuni akbar fl-eż

Il-farmakokinetika fi stat stabbli ta' pazjenti b'eż ta' 65 sena jew aktar hija simili għal dik f'pazjenti żgħar.

Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone u l-metaboliti tiegħu huma inqas minn dawkl li dehru f'sogġetti b'funzjoni renali normali, iżda t-tneħħija mill-halq tas-sustanza oriġinali hija simili. Għalhekk il-konċentrazzjoni ta' pioglitazone hieles (mhux marbut) baqgħet ma nbidletx.

Indeboliment epatiku

Il-konċentrazzjoni totali fil-plażma ta' pioglitazone ma mbidletx, iżda b'volum ta' distribuzzjoni

mizjud. Tnehhija intrinsika hija għalhekk imnaqqsa, flimkien ma' porzjon ikbar ta' pioglitazone mhux marbut.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tossikoloġiċi, l-espansjoni tal-volum tal-plażma permezz ta' emodiluzzjoni, anemija u ipertrofija kardijaka eċċentrika reversibbli kienet apparenti b'mod konsistenti wara dożaġġ ripetut fil-ġrieden, firien, klieb u xadini. Kienet osservata wkoll żieda fid-depożizzjoni u l-infiltrazzjoni tax-xaħam. Dawn is-sejbiet kienu osservati fi speċi differenti b'konċentrazzjonijiet fil-plażma ≤ 4 darbiet l-espożizzjoni klinika. Restrizzjoni fit-tkabbir tal-fetu kienet apparenti fi studji fl-animali b'pioglitazone. Dan kien attribwit lill-azzjoni ta' pioglitazone li tnaqqas l-iperinsulinemija fl-omm u liż-żieda fir-reżistenza għall-insulina li ssehh waqt it-tqala, li b'hekk inaqqas id-disponibilità ta' substrati metabolici għat-tkabbir tal-fetu.

Pioglitazone ma kellux potenzjal ġenotossiku f'sensiela kompluta ta' analiżi ġenotossika *in vivo* u *in vitro*. Żieda fl-inċidenza ta' iperplażja (rġiel u nisa) u ta' tumuri (rġiel) fl-epitilju tal-bużżieqa tal-awrina kienet apparenti fil-firien ikkurati b'pioglitazone sa sentejn.

Il-formazzjoni u l-preżenza ta' kalkuli fis-sistema urinaria b'irritazzjoni sussegwenti u iperplażja ġie postulat bħala l-bażi mekkanistiku għar-rispons tumuroġeniku osservat fil-firien irġiel. Studju mekkanistiku ta' 24 xahar fil-firien irġiel wera' li l-amministrazzjoni ta' pioglitazone rriżulta f'inċidenza akbar ta' bidliet iperplażji fil-bużżieqa tal-awrina. Dieta ta' aċidifikazzjoni naqset b'mod sinifikanti iżda ma nehhix l-inċidenza ta' tumuri. Il-preżenza ta' mikrokristalli hraxet ir-rispons iperplastiku imma ma kienx meqjus bħala l-kawża primarja ta' bidliet iperplażji. Ir-rilevanza għall-bniedem tar-riżultati tumuroġenici fil-far raġel ma tistax tiġi eskluża.

Fl-ebda sess ma kien hemm rispons tumuroġeniku fil-ġrieden. Fil-klieb jew xadini kkurati bil-pioglitazone sa 12-il xahar ma dehrux iperplażja tal-bużżieqa tal-awrina.

F'mudell tal-animali ta' adenomatous polyposis familjali (FAP), kura b'żewġ thiazolidinediones oħra ziedet il-multipliċità tat-tumuri fil-musrana. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati mhux magħrufa.

Rapport ta' Stima tar-Riskju Ambjentali (ERA): l-ebda impatt ambjentali huwa antiċipat mill-użu kliniku ta' pioglitazone.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate (E572)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' folji (folja ta' OPA/Al/PVA – Al) pakketti ta' 14, 28, 30, 56, 60, 90 u 98 pillola f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunufis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

14-il pillola: EU/1/11/721/001

28 pillola: EU/1/11/721/002

30 pillola: EU/1/11/721/003

56 pillola: EU/1/11/721/004

60 pillola: EU/1/11/721/005

90 pillola: EU/1/11/721/006

98 pillola: EU/1/11/721/007

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Marzu 2012

Data tal-aħħar tiġdid: JJ xahar SSSS

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Paglitaz 30 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 30 mg ta' pioglitazone (bhala hydrochloride).

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 176.46 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli tondi bojod għal kwazi bojod bi truf imċanfrin (dijametru 8.0 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pioglitazone huwa ndikat bhala kura sekondarja jew terzjarja ta' dijabete mellitus tat-tip 2 kif deskritt hawn taħt:

bhala **monoterapija**

- f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piz żejjed) li mhumiex ikkontrollati sew minn dieta u eżerċizzju li għalihom metformin mhux adattat minhabbla kontraindikazzjonijiet jew intolleranza

bhala **terapija doppja mill-halq** f'taħlita ma'

- metformin, f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piz żejjed) b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja monoterapija b'metformin fl-oghla doża ttollerata
- medicina tat-tip sulphonylurea, f'pazjenti adulti li wrew intolleranza għal metformin jew li għalihom metformin huwa kontraindikata, b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja monoterapija b'medicina tat-tip sulphonylurea fl-oghla doża ttollerata

bhala **terapija tripla mill-halq** f'taħlita ma'

- metformin u medicina tat-tip sulphonylurea, f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piz żejjed) b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja terapija doppja mill-halq.
- Pioglitazone huwa indikat ukoll għall-użu flimkien ma' insulina f'pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 b'kontroll glicemiku insuffiċjenti bl-insulina u li għalihom metformin mhux adattat minhabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza (ara sezzjoni 4.4).

Wara bidu tat-terapija b'pioglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati mill-ġdid wara 3 sa 6 xhur sabiex tiġi evalwata s-suffiċjenza tar-rispons għat-trattament (eż. tnaqqis fl-HbA1c). F'pazjenti li juru nuqqas ta' rispons suffiċjenti, pioglitazone għandu jitwaqqaf. Fid-dawl ta' riskji potenzjali marbuta ma' terapija fit-tul, it-tobba għandhom jikkonfermaw f'evalwazzjonijiet ta' rutina sussegwenti li l-benefiċċju ta' pioglitazone hu mmantenut (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požologija

Pioglitazone jista' jinbada b'15 mg jew 30 mg darba kuljum. Id-doża tista' tigi miżjuda bil-mod sa 45 mg darba kuljum.

F'ghotja flimkien ma' insulina, id-doża kurrenti ta' insulina tista' titkompla hekk kif tinbada terapija b'pioglitazone. Jekk il-pazjenti jirrappurtaw ipoglicemija, id-doża ta' insulina ghandha titnaqqas.

Popolazzjoni speċjali

Persuni akbar fl-età

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju għall-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). It-tobba għandhom jibdew it-trattament bl-inqas doża possibbli u d-doża tizdied gradwalment, speċjalment meta pioglitazone jinghata flimkien ma' l-insulina (ara sezzjoni 4.4 Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju f'pazjenti b'indeboliment renali (tnehhija ta' kreatinina > 4 ml/min) (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx taghrif disponibbli minn pazjenti b'dijalisi u għalhekk pioglitazone m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Pioglitazone m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pioglitazone fi tfal u adoloxxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena, ma ġewx stabiliti. M'hemmx dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Pilloli pioglitazone jittiehdu mill-halq darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta. Pilloli għandhom jinbelghu ma' tazza ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Pioglitazone huwa kontra-indikat f'pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1,
- insuffiċjenza kardijaka jew passat ta' insuffiċjenza kardijaka (NYHA stadju I sa IV),
- indeboliment epatiku,
- ketoacidożi dijabetika,
- kancer tal-bużżieqa attwali jew storja ta' kancer tal-bużżieqa,
- ematurja makroskopika mhux mistharrga.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka

Pioglitazone jista' jikkawża żamma ta' fluwidu, li tista' tirkadi jew twassal għall-insuffiċjenza tal-qalb. Meta jiġu kkurati pazjenti li għandhom ta' l-inqas fattur ta' riskju wieħed għall-iżvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (eż. infart mijokardjaku minn qabel jew mard fl-arterji koronarji bis-sintomi jew f'nies anzjani), it-tobba għandhom jibdew bl-inqas doża disponibbli u jżidu d-doża bil-

mod. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, zieda fil-piż jew edima, speċjalment dawk b'riserva kardijaka mnaqqsa.

Kien hemm każijiet wara tqegħid fis-suq ta' insuffiċjenza kardijaku rrapportati meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb; Pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, zieda fil-piż jew edima meta pioglitazone jingħata flimkien ma' insulina. Minhabba li insulina u pioglitazone huma assoċjati ma' żamma ta' fluwidu, l-għotja flimkien tista' żżid ir-riskju ta' edima. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq każijiet ta' edema periferali u insuffiċjenza kardijaka kienu rrapportati wkoll f'pazjenti b'użu konkomitanti ta' pioglitazone u medicini anti-infjammatorji mhux sterojdi, li jinkludu inibituri selettivi COX-2. Pioglitazone għandu jitwaqqaf jekk isehh xi deterjorament fl-istat kardijaku.

Ir-riżultat ta' studju kardjovaskulari b'pioglitazone f'pazjenti taht il-75 sena b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'mard makrovaskulari maġġuri eżistenti minn qabel. Pioglitazone jew placebo kienu miżjuda mat-terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti sa 3.5 snin. Dan l-istudju wera zieda fir-rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb, iżda dan ma wassalx għal zieda fil-mortalità f'dan l-istudju.

Persuni akbar fl-età

L-użu flimkien ma' l-insulina għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni fl-anzjani minhabba r-riskju oghla ta' insuffiċjenza serja tal-qalb.

Fid-dawl tar-riskji relatati ma' l-età (speċjalment kancer fil-bużżieqa, ksur u insuffiċjenza tal-qalb), il-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa kemm qabel kif ukoll waqt il-kura fl-anzjani.

Kancer fil-bużżieqa

Każijiet ta' kancer tal-bużżieqa tal-awrina kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'meta-analizi ta' provi kliniċi kkontrollati b'pioglitazone (19-il każ minn 12,506 pazjent, 0.15%) milli fil-gruppi ta' kontroll (7 każijiet minn 10,212 pazjent, 0.07%) $HR = 2.64$ (95% CI 1.11-6.31, $p = 0.029$). Wara l-eskluzjoni ta' pazjenti fejn l-espożizzjoni għall-medicina tal-istudju kien ta' inqas minn sena fiż-żmien id-dijanji ta' kancer tal-bużżieqa tal-awrina, kien hemm 7 każijiet (0.06%) fuq pioglitazone u 2 każijiet (0.02%) fil-gruppi ikkontrollati. Dejta epidemoloġika disponibbli tissuggerixxi wkoll riskju ta' zieda żgħira fil-kancer tal-bużżieqa tal-awrina f'pazjenti diabetiċi kkurati b'pioglitazone b'mod partikolari f'pazjenti kkurati għal dewmien itwal u bl-oghla dożi kumulattivi. Riskju possibbli wara trattament ta' perijodu qasir ma jistax jiġi eskluż.

Fatturi ta' riskju għal kancer tal-bużżieqa għandha tigi evalwata qabel ma tinbeda kura b'pioglitazone (ir-riskji jinkludu l-età, l-istorja tat-tipjip, l-espożizzjoni għal xi aġenti okkupazzjonali jew kimoterapija eż. cyclophosphamide jew qabel it-trattament tar-radjażzjoni fir-reġjun pelviku). Kull ematurja makroskopika għandhom jiġu investigati qabel ma tinbeda terapija b'pioglitazone.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex iffitxu l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk ematurja makroskopika jew sintomi oħra bħal tagħmel l-awrina jew urġenza tal-awrina jiżviluppaw waqt it-trattament.

Sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied

Kien hemm rapporti rari ta' disfunzjoni epatoċellolari waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, huwa rakkomandat li, pazjenti kkurati b'pioglitazone jagħmlu sorveljanza perjodika tal-enzimi tal-fwied. L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu cċekkjati qabel ma tinbeda terapija b'pioglitazone f'kull pazjent. Terapija b'pioglitazone m'għandiex tinbeda f'pazjenti b'livelli miżjuda ta' l-enzimi tal-fwied fil-linja bażika ($ALT > 2.5 \times$ l-oghla limitu tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied.

Wara l-bidu tat-terapija b'pioglitazone, huwa rakkomandat li l-enzimi tal-fwied ikunu sorveljati perjodikament ibbażat fuq għidizzju kliniku. Jekk il-livelli ta' ALT jiżdiedu sa $3 \times$ l-oghla limitu tan-

normal waqt it-terapija b'pioglitazone, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jergu jiġu ċekkjati mill-aktar fis possibli. Jekk il-livelli ta' ALT jibqgħu $> 3 \times$ l-ogħla limitu tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni epatika, li jistgħu jinkludu tqallih mhux spjegat, rimettar, uġiġ addominali, ghejja, anoressija u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied iridu jiġu ċekkjati. Id-deċiżjoni dwar jekk il-pazjent għandux jtkompla bit-terapija b'pioglitazone għandha tiġi għwadata minn għidizzju kliniku sakemm isiru l-valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tkun osservata s-suffeġra, il-medicina għandha titwaqqaf.

Żieda fil-piż

Fi provi kliniċi b'pioglitazone kien hemm evidenza ta' zieda fil-piż relatata mad-doża, li setgħet kienet minhabba akkumulazzjoni ta' xaham u f'xi każijiet assoċjata ma' zamma ta' fluwidu. F'xi każijiet zieda fil-piż tista' tkun sintomu ta' insuffiċjenza kardijaka, għalhekk il-piż għandu jiġi sorveljat mill-viċin. Parti mill-kura ta' dijabete hija kontroll tad-dieta. Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex isegwu b'reqqa dieta li tikkontrolla l-ammont ta' kaloriji.

Ematoloġija

Kien hemm tnaqqis żgħir fil-medja ta' emoglobina (tnaqqis relattiv ta' 4 %) u ematokrita (tnaqqis relattiv ta' 4.1 %) waqt terapija b'pioglitazone, konsistenti ma' emodiluzzjoni. Tibdiliet simili deheru fi provi kkontrollati komparattivi b'pioglitazone f'pazjenti kkurati b'metformin (tnaqqis relattiv fl-emoglobina 3 – 4 % u fl-ematokrita 3.6 – 4.1 %) u fi kwantità inqas b'sulphonylurea u bl-insulina (tnaqqis relattiv fl-emoglobina 1 – 2 % u fl-ematokrita 1 – 3.2 %).

Ipgliċemija

Bhala konsegwenza ta' zieda fis-sensittività għall-insulina, pazjenti li qed jirċievu pioglitazone f'terapija mill-halq doppja jew tripla ma' medicina tat-tip sulphonylurea jew f'terapija doppja mal-insulina jistgħu jkunu f'riskju ta' ipogliċemija relatat mad-doża, u tista' tkun neċessarja tnaqqis fid-doża tal-medicina tat-tip sulphonylurea jew tal-insulina.

Disturbi fl-għajnejn

Rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' żvilupp jew irkadar ta' edima makulari dijabetika bi tnaqqis fl-akutezza viżiva ġew irrappurtati b' thiazolidinediones, inkluż pioglitazone. Hafna minn dawn il-pazjenti rrappurtaw edima perifirika fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn pioglitazone u l-edima makulari iżda t-tobba għandhom joqgħodu attenti għall-possibilità ta' edima makulari jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi fl-akutezza viżiva; għandha tiġi kkunsidrata referenza oftalmoloġika xierqa.

Oħrajn

Kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' fratturi fl-għadam fin-nisa f'analizi globali ta' reazzjonijiet avversi ta' fratturi fl-għadam miksuba minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati u double blind b'aktar minn 8,100 pazjent ikkurat b'pioglitazone u 7,400 pazjent ikkurat bi prodott paragon, fuq kura sa 3.5 snin.

Fratturi kienu osservati f'2.6 % ta' nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone meta mqabbel ma' 1.7 % tan-nisa kkurati bi prodott paragon. Ma kienux osservati zidiet fir-rati ta' fratturi fl-irġiel kkurati b'pioglitazone (1.3%) meta mqabbel mal-prodott paragonabbli (1.5 %).

L-inċidenza ta' fratturi kkalkulata kienet ta' 1.9 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati b'pioglitazone u 1.1 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati bi prodott ta' paragon. Iż-zieda osservata fir-riskju ta' fratturi għan-nisa f'dan id-dataset fuq pioglitazone għalhekk huwa ta' 0.8 ratturi kull 100 sena ta' pazjent ta' użu.

Fl-istudju PROactive dwar ir-riskju kardjovaskulari li dam 3.5 snin, 44/870 (5.1 %; 1.0 fratturi kull

100 sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati b'pioglitazone kellhom esperjenza ta' fratturi meta mqabbel ma' 23/905 (2.5 %; 0.5 fratturi kull 100 sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott paragon. Ma kinietx osservata zieda fir-rata ta' fratturi f'irgħiel ikkurati b'pioglitazone (1.7 %) meta mqabbla ma' prodott paragon (2.1 %).

Xi studji epidemjologiċi ssuġġerew riskju akbar ta' ksur b'mod simili kemm fl-irgħiel u n-nisa.

Ir-riskju ta' fratturi għandu jiġi kkunsidrat fil-kura fit-tul ta' pazjenti kkurati b'pioglitazone.

Bħala konsegwenza ta' azzjoni msahha ta' l-insulina, kura b'pioglitazone f'pazjenti bis-sindromu ta' ovarji policistiċi jista' jwassal għal bidu mill-gdid tal-ovulazzjoni. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju ta' tqala. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tar-riskju ta' tqala u jekk il-pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk it-tqala ssehh, il-kura għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.6).

Pioglitazone għandu jintuza b'attenzjoni waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri (eż. gemfibrozil) jew indutturi (eż. rifampicin) taċ-ċitokromju P450 2C8. Il-kontroll glicemiku għandu jiġi sorveljat mill-viċin. Għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament fid-doża ta' pioglitazone fil-firxa ta' dozagg rakkomandat jew bidliet fil-kura dijabetika (ara sezzjoni 4.5).

Il-pilloli Paglitaz fihom lactose monohydrate u għalhekk m'għandhomx jingħataw lill-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott urew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika u l-anqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. L-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' mediċini tat-tip sulphonylureas ma tidhirx li taffettwa il-farmakokinetika tal-mediċini tat-tip sulphonylurea. Studji fil-bniedem jissuġġerixxu li m'hemm l-ebda induzzjoni taċ-ċitokromju prinċipali induċibbli P450, 1A, 2C8/9 u 3A4. Studji *in vitro* wrew li m'hemm l-ebda induzzjoni ta' kull sottotip ta' ċitokromju P450. Mhumix mistennija interazzjonijiet ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enżimi, eż. kontraċettivi mill-halq, cyclosporin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju, u inibituri ta' HMGCoA reductase.

Huwa rrappurtat li l-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għall-zieda ta' 3-darbiet fl-AUC ta' pioglitazone. Minhabba li hemm potenzjal ta' zieda fl-effetti avversi relatati mad-doża ta' pioglitazone, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' pioglitazone meta gemfibrozil jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4). Hija rrappurtata li l-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għal tnaqqis ta' 54% fl-AUC ta' pioglitazone. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' pioglitazone tiżdied meta rifampicin jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta bizzejjed fil-bniedem sabiex tiġi determinata is-sigurtà ta' pioglitazone waqt it-tqala. Restrizzjoni tat-tkabbir tal-fetu kienet evidenti fi studji b'pioglitazone fuq il-bhejjem. Dan kien attribwit għall-azzjoni ta' pioglitazone li jnaqqas l-iperinsulinemija fl-omm u jzid ir-reżistenza għall-insulina li jsehhu waqt it-tqala u b'hekk inaqqas id-disponibilità tas-substrati metaboliċi għat-tkabbir tal-fetu. Ir-rilevanza ta' dan il-mekkanizmu fil-bnedmin mhix ċara u pioglitazone m'għandux jintuza fit-tqala.

Treddigh

Intwera li pioglitazone jinstab fil-halib ta' firien li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk pioglitazone jitneħhiex fil-halib tal-bniedem. Għalhekk, pioglitazone m'għandux jingħata lill-nisa li qed iredgħu.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-indiċi ta' kopulazzjoni, mili jew fertilità fi studji ta' fertilità fl-annimali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pioglitazone m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni. Madankollu il-pazjenti li jesperjenzaw disturbi viżivi għandhom ikunu kawti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Reazzjonijiet avversi rappurtati aktar ($> 0.5\%$) milli fil-placebo u f'aktar minn każ iżolat f'pazjenti li qed jirċievu pioglitazone fi studji double-blind huma mnizzla hawn taht bis-sistema ta' terminu ppreferut MedDRA permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala:

- Komuni (ħafna $(\geq 1/10)$)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)
- Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$);
- Rari ħafna ($< 1/10,000$)
- Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li għandhom l-għola incidenza u li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk bl-inqas incidenza u anqas serji.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulphonylurea	ma' metformin u sulphonylurea	ma' insulina
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet					
Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
bronkite					komuni
sinusite	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika					
anemija		komuni			
Disturbi fis-					

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulpho-nylurea	ma' metformin u sulpho-nylurea	ma' insulina
sistema immuni					
sensittività eċċessiva u reazzjonijiet allergiċi ¹	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni					
ipoglicemija			mhux komuni	komuni hafna	komuni
żieda fl-aptit			mhux komuni		
Disturbi fis-sistema nervuża					
ipoesteżija	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
uġigh ta' ras		komuni	mhux komuni		
sturdament			komuni		
insonnja	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi fl-ghajnejn					
disturbi viżwali ²	komuni	komuni	mhux komuni		
edima makulari ³	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika					
vertiġini			mhux komuni		
Disturbi fil-qalb					
insuffiċjenza tal-qalb ⁴					komuni
Neoplażmi bennini, malanni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)					
kanċer tal-bużżeġa	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u					

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulpho-nylurea	ma' metformin u sulpho-nylurea	ma' insulina
medjastinali					
qtugħ ta' nifs					komuni
Disturbi gastro-intestinali					
gass		mhux komuni	komuni		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda					
għaraq			mhux komuni		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessut konnettiv					
ksur ta' għadam ⁵	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
artralġja		komuni		komuni	komuni
uġiġħ fid-dar					komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja					
ematurja		komuni			
glikosurja			mhux komuni		
proteina fl-awrina			mhux komuni		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider					
impotenza		komuni			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata					
edima					Komuni hafna
għeja			mhux komuni		
Investigazzjonijiet					
żieda fil-piż ⁶	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm				komuni	

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulphonylurea	ma' metformin u sulphonylurea	ma' insulina
zieda ta' lactic dehydrogenase			mhux komuni		
zieda f'alanine aminotransferase ⁷	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

¹ Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'pazjenti kkurati b'pioglitazone kienu rrapportati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, anġjoedema u urtikarja.

² Disturbi viżwali ġew irrappurtati l-aktar fil-bidu tal-kura u huma relatati ma' tibdil fil-glucose fid-demmin minhabba alterazzjoni temporanja fit-turgidità u fl-indiċi refrattiv tal-lenti kif osservat b'agenti ipoglicemici oħra.

³ Edima kienet irrappurtata f'6 – 9 % tal-pazjenti kkurati b'pioglitazone fuq medda ta' sena fi provi kliniċi kkontrollati. Ir-rati ta' edima għall-gruppi ta' paragun (sulphonylurea, metformin) kienu ta' 2 - 5 %. Ir-rapporti ta' edima ġeneralment kienu h'ief għal moderati u normalment ma kienux jinhtiegu t-twaqqif tal-kura.

⁴ Fi provi kliniċi kkontrollati, l-inċidenza ta' rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb b'kura b'pioglitazone kienet l-istess b'għall-gruppi ta' kura bil-placebo, metformin u sulphonylurea, iżda żdiedet meta ntūza f'terapija kombinata ma' insulina. Fi studju dwar ir-riżultat f'pazjenti b'mard makrovaskulari magħġuri minn qabel, l-inċidenza ta' insuffiċjenza serja tal-qalb kienet 1.6% għola b'pioglitazone milli bil-placebo, meta miżjud ma' terapija li tinkludi insulina. Madankollu, dan ma wassalx għal zieda fil-mortalità f'dan l-istudju. F'dan l-istudju f'pazjenti li qed jirċievu pioglitazone u l-insulina, kien osservat persentaġġ oġħla ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti li għandhom ≥ 65 sena meta mqabbla ma' daww izgħar minn 65 sena (9.7% meta mqabbla ma' 4.0%). F'pazjenti fuq l-insulina mingħajr pioglitazone l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb kienet 8.2% f'daww ≥ 65 sena meta mqabbla ma' 4.0% f'pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Insuffiċjenza tal-qalb kienet irrappurtata bl-użu ta' pioglitazone wara t-tqegħid fis-suq u aktar ta' spiss meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza kardijaka.

⁵ Twettqet analiżi ta' tagħrif miġbur ta' rapporti ta' effetti mhux mixtieqa ta' fratturi fl-għadam minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati b'paragun, u double blind b'aktar minn 8,100 pazjent fil-gruppi kkurati b'pioglitazone u 7400 pazjent fil-gruppi kkurati bi prodott paragun li damu sa 3.5 snin. Kienet osservata rata akbar ta' fratturi fl-għadam f'nisa li kienu qed jiehdu pioglitazone (2.6 %) meta mqabbla mal-paragun (1.7 %). Ma kienux osservati żidiet fir-rati ta' fratturi fl-irġiel kkurati b'pioglitazone (1.3 %) meta mqabbel mal-prodott ta' paragun (1.5 %). Fl-istudju PROactive ta' 3.5 snin, 44/870 (5.1 %) tal-pazjenti nisa kkurati b'pioglitazone kellhom esperjenza ta' fratturi meta mqabbel ma' 23/905 (2.5 %) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott paragun. Ma kienetx osservata zieda fir-rata ta' fratturi f'irġiel ikkurati b'pioglitazone (1.7 %) meta mqabbla ma' prodott paragun (2.1 %).

⁶ Fi provi attivi kkontrollati ta' paragun, iż-zieda medja fil-piż bi pioglitazone mogħti b'għala monoterapija kienet ta' 2 – 3 kg fuq medda ta' sena. Dan huwa simili għal dak sservat fi grupp attiv ta' paragun b'sulphonylurea. Fi provi ta' tahlita, pioglitazone miżjud ma' metformin wassal għall-zieda medja fil-piż fuq medda ta' sena ta' 1.5 kg u miżjud ma' sulphonylurea ta' 2.8 kg. Fi gruppi ta' paragun, iż-zieda ta' sulphonylurea ma' metformin wasslet għall-zieda medja fil-piż ta' 1.3 kg u iż-zieda ta' metformin ma' sulphonylurea għall-tnaqqis medju fil-piż ta' 1.0 kg.

⁷Fi provi kliniċi b'pioglitazone l-inċidenza ta' elevazzjonijiet ta' ALT aktar minn tlett darbiet l-għola limitu tan-normal kienet daqs il-plaċebo iżda inqas minn dik li deheret fil-grupp ta' paragon b'metformin jew b'sulphonylurea. Livelli medji tal-eżimi tal-fwied naqsu b'kura bi pioglitazone. Każijiet rari ta' zieda fl-eżimi tal-fwied u disfunzjoni epatoċellolari sehhew fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Minkejja li f'każijiet rari hafna kien irrappurtat riżultat fatali, relazzjoni kawżali ma gietx stabbilita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Fi studji kliniċi, pazjenti ħadu pioglitazone f'doża aktar mill-għola doża rakkomandata ta' 45 mg kuljum. Id-doża massima rrappurtata ta' 120 mg/kuljum għal erbat ijiem, u wara 180 mg/kuljum għal sebat ijiem ma kienet assoċjata ma' l-ebda sintomi.

Ipoglicemija tista' ssehh f'għotja flimkien ma' sulphonylureas jew insulina.

Gestjoni

Miżuri ta' support sintomatiku u ġenerali għandhom jittiehdu f'każ ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jittiehdu fid-dijabete, mediċini li jibaxxu l-glucose fid-demm, minbarra l-insulini; kodiċi ATC: A10BG03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-effetti ta' pioglitazone jistgħu jkunu medjati minn tnaqqis fir-reżistenza għall-insulina. Pioglitazone jidher li jaħdem permezz ta' attivazzjoni ta' riċetturi nukleari speċifiċi (peroxisome proliferator activated receptor gamma) li jwassal għal zieda fis-sensittività għall-insulina tal-fwied, xaħam u ċelloli tal-muskoli skeletrali li-annimali. Kura b'pioglitazone intweriet li tnaqqas il-ħruġ ta' glucose mill-fwied u żżid it-tnehhija periferali ta' glucose f'każ ta' reżistenza għall-insulina.

Effetti farmakodinamiċi

Kontroll glicemiku waqt is-sawm jew wara l-ikel jitjieb f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Il-kontroll glicemiku mtejjeb huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-insulina kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel.

Effikaċja klinika u sigurtà

Prova klinika ta' pioglitazone vs. gliclazide bħala monoterapija giet estiża għal sentejn sabiex jiġi studjat il-hin sal-falliment tal-kura (definit bħala d-dehra ta' $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ wara l-ewwel sitt xhur ta' terapija). Analizi Kaplan-Meier wriet hin iqsar għall-falliment tal-kura f'pazjenti kkurati b'gliclazide, meta mqabbla ma' pioglitazone. Wara sentejn, il-kontroll glicemiku (iddefinit bħala $HbA_{1c} < 8.0\%$) inżamm f'69% tal-pazjenti kkurati b'pioglitazone, meta mqabbla ma' 50% tal-pazjenti fuq gliclazide. Fi studju ta' sentejn b'terapija kombinata li qabbel pioglitazone ma' gliclazide meta miżjuda ma' metformin, il-kontroll glicemiku mkejjel bħala it-tibdil medju mill-linja bażika ta' HbA_{1c} kien simili bejn il-gruppi ta' kura wara l-ewwel sena. Ir-rata ta' deterjorazzjoni ta' HbA_{1c} waqt it-tieni sena kienet inqas b'pioglitazone milli b'gliclazide.

Fi prova kkontrollata bil-plaċebo, pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat minkejja perjodu ta' ottimizazzjoni b'insulina ta' 3 xhur, kienu każwali għal pioglitazone jew plaċebo għal 12-il xahar. Pazjenti li rċewew pioglitazone kellhom tnaqqis medju f' HbA_{1c} ta' 0.45 % meta mqabbel ma' daww li komplew fuq l-insulina biss, u fil-grupp ikkurat b'pioglitazone kien hemm tnaqqis fid-doża tal-insulina.

Analizi HOMA juri li pioglitazone itejjeb il-funzjoni taċ-ċellola beta kif ukoll iżid is-sensittività għall-insulina. Studji kliniċi ta' sentejn urew żamma ta' dan l-effett.

Fi provi kliniċi ta' sena, pioglitazone b'mod konsistenti wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-proporzjon ta' albumin/creatinine meta mqabbel mal-linja bażika.

L-effett ta' pioglitazone (45 mg monoterapija vs. plaċebo) kien studjat fi prova żgħira ta' 18-il ġimgħa f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2. Pioglitazone kien assoċjat ma' żieda sinifikanti fil-piż. Xaħam fil-vixxi naqas b'mod sinifikanti, filwaqt li kien hemm żieda fil-massa ta' xaħam ekstra-addominali. Tibdiliet simili fid-distribuzzjoni tax-xaħam fil-ġisem b'pioglitazone saru flimkien ma' tiġib fis-sensittività għall-insulina. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi, kienu osservati tnaqqis fit-trigliceridi totali fil-plażma u fil-fatty acids hielsa, u żieda fil-livelli ta' HDL-kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo, b'żiediet żgħar, iżda klinikament rilevanti fil-livelli ta' LDL-kolesterol. Fi provi kliniċi li damu sa sentejn, pioglitazone naqqas it-trigliceridi totali fil-plażma u l-fatty acids hielsa, u żied l-livelli ta' HDL kolesterol, meta mqabbel mal-plaċebo, metformin jew gliclazide. Pioglitazone ma wassalx għall-żieda statistikament sinifikanti fil-livell ta' LDL kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo, filwaqt li tnaqqis kien osservat b'metformin u gliclazide. Fi studju ta' 20 ġimgħa, minbarra li naqqas it-trigliceridi waqt is-sawm, pioglitazone naqqas l-ipertrigliceridemia wara l-ikel permezz ta' effett kemm fuq it-trigliceridi assorbiti kif ukoll fuq daww prodotti mill-fwied. Dawn l-effetti kienu indipendenti mill-effetti ta' pioglitazone fuq il-glicemija u kienu differenti b'mod statistikament sinifikanti minn daww ta' glibenclamide.

Fi PROactive, studju dwar l-effett kardjovaskulari, 5238 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'mard makrovaskulari maġġur li kien hemm minn qabel kienu każwali għal pioglitazone jew plaċebo li kienu mizjuda ma' terapija anti-dijabetika u kardjovaskulari eżistenti, sa 3.5 snin. Il-popolazzjoni taħt studju kellha eta' medja ta' 62 sena; it-tul medju tad-dijabete kienet ta' 9.5 snin. Madwar terz tal-pazjenti kienu qed jirċievu l-insulina flimkien ma' metformin u jew mediċina tat-tip sulphonylurea. Biex ikunu eligibbli, il-pazjenti ried ikollhom waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: infart mijokardiku, puplesija, intervent kardijaku perkutanju jew bypass bi graft tal-arterja koronarja, sindromu koronarju akut, mard koronarju arterjali, jew mard tal-arterji periferali miżduda. Kważi nofs il-pazjenti kellhom minn qabel infart mijokardijaku u madwar 20% kellhom puplesija. Madwar nofs il-popolazzjoni taħt studju kellhom minn tal-inqas tnejn minn dawn il-kriterji ta' dħul ta' passat kardjovaskulari. Kważi s-sogġetti kollha (95%) kienu qed jirċievu prodotti mediċinali kardjovaskulari (imblokkaturi beta, inibituri ACE, antagonisti ta' angiotensin II, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, nitrati, dijuretiċi, aspirina, statins, fibrates).

Għalkemm l-istudju falla fil-mira primarja tiegħu, li kienet magħmula mill-kawzi kollha ta' mortalità, infart mijokardiku mhux fatali, puplesija, sindromu koronarju akut, amputazzjoni maġġura tas-sieq, rivaskularizzazzjoni koronarja u rivaskularizzazzjoni tas-sieq, ir-riżultati ssuġġerixxu li m'hemmx periklu kardjovaskulari dwar l-użu ta' pioglitazone fit-tul. Madankollu, l-inċidenza ta' edima, żieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb żdiedu. Ma kienetx osservata żieda fil-mortalità minn insuffiċjenza tal-qalb.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini nehhiet l-obbligu li r-riżultati ta' studji jiġu pprezentati bl'Pioglitazone fis-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika ta' Tip 2 Diabetes Mellitus. Ara sezzjoni 4.2 għall-aktar informazzjoni fuq l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara ghotja mill-halq, pioglitazone jiġi assorbit malajr, u l-ghola konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul normalment jintlaħqu saghtejn wara l-ghotja. Żieda proporzjonali fil-konċentrazzjoni fil-plażma kienet osservata f'dozi minn 2 – 60 mg. Stat stabbli jintlaħaq wara 4 – 7 ijiem ta' dożaġġ. Dożaġġ ripetut ma jwassalx f'akkumulazzjoni tal-medicina jew tal-metaboliti. L-assorbiment mhux influwenzat mit-tehid ta' ikel. Il-bijodisponibilità assoluta hija aktar minn 80 %.

Distribuzzjoni

Il-volum stmat ta' distribuzzjoni fil-bnedmin huwa ta' 0.25 l/kg. Pioglitazone u l-metaboliti attivi kollha huma marbuta b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (>99 %).

Bijotrasformazzjoni

Pioglitazone jghaddi minn metabolizmu epatiku estensiv permezz ta' idroksilazzjoni tal-gruppi ta' aliphatic methylene. Dan isir primarjament permezz taċ-ċitokromju P450 2C8, għalkemm isoformi oħra jistgħu jkunu involuti f'ammont inqas. Tlieta mis-sitt metaboliti identifikati huma attivi (M-II, M-III, u M-IV). Meta l-attività, konċentrazzjonijiet u twaħhil mal-proteini jittiehdu f'konsiderazzjoni, pioglitazone u l-metabolita M-III ikkontribwew l-istess għall-effikaċja. Fuq din il-bażi, il-kontribut ta' M-IV għall-effikaċja huwa madwar tliet-darbiet dik ta' pioglitazone, filwaqt li l-effikaċja relattiva ta' M-II hija minima.

Studji *in vitro* ma wrew l-ebda evidenza li pioglitazone jinibixxi xi sottotip taċ-ċitokromju P450. M'hemm l-ebda induzzjoni tal-isożimi prinċipali ta' P450 inducibbli 1A, 2C8/9, u 3A4 fil-bniedem.

Studji dwar interazzjoni wrew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett relevanti la fuq il-farmakokinetika u lanqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. L-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) jew ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) huwa rrapportat li jżid jew inaqqas, rispettivament, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' pioglitazone (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara ghotja mill-halq ta' pioglitazone radjulabiljat lill-bniedem, it-tikkettjar miġbur kien l-aktar fl-ippurgar (55 %) u f'ammont inqas fl-awrina (45 %). Fl-annimali, jista' jiġi osservat ammont żgħir biss ta' pioglitazone mhux mibdul fl-awrina jew fl-ippurgar. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni mill-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul fil-bniedem hija 5 sa 6 sigħat u għall-metaboliti attivi kollha tiegħu, 16 sa 23 siegħa.

Persuni akbar fl-età

Il-farmakokinetika fi stat stabbli ta' pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar hija simili għal dik f'pazjenti żgħar.

Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone u l-metaboliti tiegħu huma inqas minn dawk li deheru f'sogġetti b'funzjoni renali normali, iżda t-tnehhija mill-halq tas-sustanza oriġinali hija simili. Għalhekk il-konċentrazzjoni ta' pioglitazone hieles (mhux marbut) baqgħet ma nbidletx.

Indeboliment epatiku

Il-konċentrazzjoni totali fil-plażma ta' pioglitazone ma mbidletx, iżda b'volum ta' distribuzzjoni mizjud. Tnehhija intrinsika hija għalhekk imnaqqsa, flimkien ma' porzjon ikbar ta' pioglitazone mhux marbut.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tossikoloġiċi, l-espanzjoni tal-volum tal-plażma permezz ta' emodiluzzjoni, anemija u ipertrofija kardijaka eċċentrika reversibbli kienet apparenti b'mod konsistenti wara dożaġġ ripetut fil-ġrieden, firien, klieb u xadini. Kienet osservata wkoll żieda fid-depożizzjoni u l-infiltrazzjoni tax-xaham. Dawn is-sejbiet kienu osservati fi speċi differenti b'konċentrazzjonijiet fil-plażma ≤ 4 darbiet l-espożizzjoni klinika. Restrizzjoni fit-tkabbir tal-fetu kienet apparenti fi studji fl-annimali b'pioglitazone. Dan kien attribwit lill-azzjoni ta' pioglitazone li tnaqqas l-iperinsulinemija fl-omm u liż-żieda fir-reżistenza għall-insulina li ssehh waqt it-tqala, li b'hekk inaqqas disponibbiltà ta' substrati metabolici għat-tkabbir tal-fetu.

Pioglitazone ma kellux potenzjal ġenotossiku f'sensiela kompluta ta' analiżi ġenotossika *in vivo* u *in vitro*. Żieda fl-inċidenza ta' iperplażja (rġiel u nisa) u ta' tumuri (rġiel) fl-epitelju tal-bużżeġa tal-awrina kienet apparenti fil-firien ikkurati b'pioglitazone sa sentejn.

Il-formazzjoni u l-preżenza ta' kalkuli fis-sistema urinarka b'irritazzjoni sussegwenti u iperplażja gie postulat bħala l-bażi mekkanistiku għar-rispons tumuroġeniku osservat fil-firien irġiel. Studju mekkanistiku ta' 24 xahar fil-firien irġiel wera' li l-amministrazzjoni ta' pioglitazone rriżulta f'inċidenza akbar ta' bidliet iperplażji fil-bużżeġa tal-awrina. Dieta ta' aċidifikazzjoni naqset b'mod sinifikanti iżda ma nehhitx l-inċidenza ta' tumuri. Il-preżenza ta' mikrokristalli hraxet ir-rispons iperplastiku imma ma kienx meqjus bħala l-kawża primarja ta' bidliet iperplażji. Ir-rilevanza għall-bniedem tar-riżultati tumuroġenici fil-far raġel ma tistax tiġi eskluża.

Fl-ebda sess ma kien hemm rispons tumuroġeniku fil-ġrieden. Fil-klieb jew xadini kkurat bil-pioglitazone sa 12-il xahar ma dehrinx iperplażja tal-bużżeġa tal-awrina.

F'mudell tal-annimali ta' adenomatous polyposis familjali (FAP), kura b'żewġ thiazolidinediones oħra ziedet il-multipliċità tat-tumuri fil-musrana. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati mhux magħrufa.

Rapport ta' Stima tar-Riskju Ambjentali (ERA): l-ebda impatt ambjentali huwa antiċipat mill-użu kliniku ta' pioglitazone.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate (E572)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' folji (folja ta' OPA/Al/PVA – Al) pakketti ta' 14, 28, 30, 56, 60, 90 u 98 pillola f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

14-il pillola: EU/1/11/721/008

28 pillola: EU/1/11/721/009

30 pillola: EU/1/11/721/010

56 pillola: EU/1/11/721/011

60 pillola: EU/1/11/721/012

90 pillola: EU/1/11/721/013

98 pillola: EU/1/11/721/014

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni 21 ta' Marzu 2012

Data tal-ahhar tigidid: JJ xahar SSSS

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Paglitaz 45 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 45 mg ta' pioglitazone (bħala hydrochloride).

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 264.68 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli tondi bojod għal kwazi bojod bi truf imċanfrin u li fuq hemm intaljat "45" fuq naha wahda tal-pillola (dijametru 10 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pioglitazone huwa ndikat bħala kura sekondarja jew terzjarja ta' dijabete mellitus tat-tip 2 kif deskritt hawn taħt:

bħala **monoterapija**

- f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piż żejjed) li mhumiex ikkontrollati sew minn dieta u eżerċizzju li għalihom metformin mhux adattat minhabbla kontraindikazzjonijiet jew intolleranza

bħala **terapija doppja mill-halq** f'taħlita ma'

- metformin, f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piż żejjed) b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja monoterpija b'metformin fl-ogħla doża ttollerata
- medicina tat-tip sulphonylurea, f'pazjenti adulti li wrew intolleranza għal metformin jew li għalihom metformin huwa kontraindikata, b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja monoterpija b'medicina tat-tip sulphonylurea fl-ogħla doża ttollerata

bħala **terapija tripla mill-halq** f'taħlita ma'

- metformin u medicina tat-tip sulphonylurea, f'pazjenti adulti (speċjalment pazjenti b'piż żejjed) b'kontroll glicemiku insuffiċjenti minkejja terapija doppja mill-halq.
- Pioglitazone huwa indikat ukoll għall-użu flimkien ma' insulina f'pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 b'kontroll glicemiku insuffiċjenti bl-insulina u li għalihom metformin mhux adattat minhabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza (ara sezzjoni 4.4).

Wara bidu tat-terapija b'pioglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati mill-ġdid wara 3 sa 6 xhur sabiex tiġi evalwata s-suffiċjenza tar-rispons għat-trattament (eż. tnaqqis fl-HbA1c). F'pazjenti li juru nuqqas ta' rispons suffiċjenti, pioglitazone għandu jitwaqqaf. Fid-dawl ta' riskji potenzjali marbuta ma' terapija fit-tul, it-tobba għandhom jikkonfermaw f'evalwazzjonijiet ta' rutina sussegwenti li l-benefiċċju ta' pioglitazone hu mmantenut (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Pioglitazone jista' jinbeda b'15 mg jew 30 mg darba kuljum. Id-doża tista' tigi miżjuda bil-mod sa 45 mg darba kuljum.

F'għotja flimkien ma' insulina, id-doża kurrenti ta' insulina tista' titkompla hekk kif tinbeda terapija b'pioglitazone. Jekk il-pazjenti jirrappurtaw ipoglicemija, id-doża ta' insulina għandha titnaqqas.

Popolazzjoni speċjali

Persuni akbar fl-età

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju għall-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). It-tobba għandhom jibdew it-trattament bl-inqas doża possibbli u d-doża tizdied gradwalment, speċjalment meta pioglitazone jingħata flimkien ma' l-insulina (ara sezzjoni 4.4 Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju f'pazjenti b'indeboliment renali (tneħħija ta' kreatinina > 4 ml/min) (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx tagħrif disponibbli minn pazjenti b'dijalisi u għalhekk pioglitazone m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Pioglitazone m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pioglitazone fi tfal u adoloxxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena, ma ġewx stabiliti. M'hemmx dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pilloli pioglitazone jittiehdu mill-halq darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta. Pilloli għandhom jinbelghu ma' tazza ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Pioglitazone huwa kontra-indikat f'pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1,
- insuffiċjenza kardijaka jew passat ta' insuffiċjenza kardijaka (NYHA stadju I sa IV),
- indeboliment epatiku,
- ketoaċidożi dijabetika,
- kancer tal-bużżieqa attwali jew storja ta' kancer tal-bużżieqa,
- ematurja makroskopika mhux mistharrga.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka

Pioglitazone jista' jikkawża żamma ta' fluwidu, li tista' tirkadi jew twassal għall-insuffiċjenza tal-qalb. Meta jiġu kkurati pazjenti li għandhom ta' l-inqas fattur ta' riskju wieħed għall-iżvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (eż. infart mijokardijaku minn qabel jew mard fl-arterji koronarji

bis-sintomi jew f'nies anzjani), it-tobba għandhom jibdwew bl-inqas doża disponibbli u jżidu d-doża bil-mod. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, zieda fil-piż jew edima, speċjalment dawk b'riserva kardijaka mnaqqa.

Kien hemm każijiet wara tqeghid fis-suq ta' insuffiċjenza kardijaku rrapportati meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb; Pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, zieda fil-piż jew edima meta pioglitazone jingħata flimkien ma' insulina. Minhabba li insulina u pioglitazone huma assoċjati ma' żamma ta' fluwidu, l-għotja flimkien tista' żżid ir-riskju ta' edima. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq każijiet ta' edema periferali u insuffiċjenza kardijaka kienu rrapportati wkoll f'pazjenti b'użu konkomitanti ta' pioglitazone u mediċini anti-infjamatorji mhux steroidi, li jinkludu inibituri selettivi COX-2. Pioglitazone għandu jitwaqqaf jekk isehh xi deterjorament fl-istat kardijaku.

Ir-riżultat ta' studju kardjovaskulari b'pioglitazone f'pazjenti taht il-75 sena b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'mard makrovaskulari maġġuri eżistenti minn qabel. Pioglitazone jew placebo kienu miżjuda mat-terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti sa 3.5 snin. Dan l-istudju wera zieda fir-rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb, iżda dan ma wassalx għal zieda fil-mortalità f'dan l-istudju.

Persuni akbar fl-età

L-użu flimkien ma' l-insulina għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni fl-anzjani minhabba r-riskju oghla ta' insuffiċjenza serja tal-qalb.

Fid-dawl tar-riskji relatati ma' l-età (speċjalment kancer fil-bużżeġa, ksur u insuffiċjenza tal-qalb), il-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa kemm qabel kif ukoll waqt il-kura fl-anzjani.

Kancer fil-bużżeġa

Każijiet ta' kancer tal-bużżeġa tal-awrina kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'meta-analizi ta' provi kliniċi kkontrollati b'pioglitazone (19-il każ minn 12,506 pazjent, 0.15%) milli fil-gruppi ta' kontroll (7 każijiet minn 10,212 pazjent, 0.07%) HR = 2.64 (95% CI 1.11-6.31, p = 0.029). Wara l-eskluzjoni ta' pazjenti fejn l-espożizzjoni għall-mediċina tal-istudju kien ta' inqas minn sena fiż-żmien id-djanjosi tal-kancer tal-bużżeġa tal-awrina, kien hemm 7 każijiet (0.06%) fuq pioglitazone u 2 każijiet (0.02%) fil-gruppi ikkontrollati. Dejta epidemoloġika disponibbli tissuggerixxi wkoll riskju ta' zieda żgħira fil-kancer tal-bużżeġa tal-awrina f'pazjenti diabetiċi kkurati b'pioglitazone b'mod partikolari f'pazjenti kkurati għal dewmien itwal u bl-oghla doži kumulattivi. Riskju possibbli wara trattament ta' perijodu qasir ma jistax jiġi eskluż.

Fatturi ta' riskju għal kancer tal-bużżeġa għandha tigi evalwata qabel ma tinbeda kura b'pioglitazone (ir-riskji jinkludu l-età, l-istorja tat-tipjip, l-espożizzjoni għal xi aġenti okkupazzjonali jew kimoterapija eż. cyclophosphamide jew qabel it-trattament tar-radżazzjoni fir-reġjun pelviku). Kull ematurja makroskopika għandhom jiġu investigati qabel ma tinbeda terapija b'pioglitazone.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex iffittxu l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk ematurja makroskopika jew sintomi oħra bħal tagħmel l-awrina jew urġenza tal-awrina jiżviluppaw waqt it-trattament.

Sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied

Kien hemm rapporti rari ta' disfunzjoni epatoċellolari waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, huwa rakkomandat li, pazjenti kkurati b'pioglitazone jagħmlu sorveljanza perjodika tal-eżimi tal-fwied. L-eżimi tal-fwied għandhom jiġu ċekkati qabel ma tinbeda terapija b'pioglitazone f'kull pazjent. Terapija b'pioglitazone m'għandiex tinbeda f'pazjenti b'livelli miżjuda ta' l-eżimi tal-fwied fil-linja bażika (ALT > 2.5 X l-oghla limitu tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied.

Wara l-bidu tat-terapija b'pioglitazone, huwa rakkomandat li l-eżimi tal-fwied ikunu sorveljati

perjodikament ibbażat fuq ġudizzju kliniku. Jekk il-livelli ta' ALT jiżdiedu sa 3 X l-ogħla limitu tan-normal waqt it-terapija b'pioglitazone, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jerġu jiġu ċċekkjati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli ta' ALT jibqgħu > 3 X l-ogħla limitu tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni epatika, li jistgħu jinkludu tqallih mhux spjegat, rimettar, uġiġ addominali, għejja, anoressija u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied iridu jiġu ċċekkjati. Id-deċiżjoni dwar jekk il-pazjent għandux jtkompla bit-terapija b'pioglitazone għandha tiġi għawdata minn ġudizzju kliniku sakemm isiru l-valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tkun osservata s-suffeġra, il-medicina għandha titwaqqaf.

Żieda fil-piż

Fi provi kliniċi b'pioglitazone kien hemm evidenza ta' zieda fil-piż relatata mad-doża, li setgħet kienet minhabba akkumulazzjoni ta' xaham u f'xi każijiet assoċjata ma' zamma ta' fluwidu. F'xi każijiet zieda fil-piż tista' tkun sintomu ta' insuffiċjenza kardijaka, għalhekk il-piż għandu jiġi sorveljat mill-viċin. Parti mill-kura ta' dijabete hija kontroll tad-dieta. Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex isegwu b'reqqa dieta li tikkontrolla l-ammont ta' kaloriji.

Ematologija

Kien hemm tnaqqis żgħir fil-medja ta' emoglobina (tnaqqis relattiv ta' 4 %) u ematokrita (tnaqqis relattiv ta' 4.1 %) waqt terapija b'pioglitazone, konsistenti ma' emodiluzzjoni. Tibdiliet simili deheru fi provi kkontrollati komparattivi b'pioglitazone f'pazjenti kkurati b'metformin (tnaqqis relattiv fl-emoglobina 3 – 4 % u fl-ematokrita 3.6 – 4.1 %) u fi kwantità inqas b'sulphonylurea u bl-insulina (tnaqqis relattiv fl-emoglobina 1 – 2 % u fl-ematokrita 1 – 3.2 %).

Ipgliċemija

Bħala konsegwenza ta' zieda fis-sensittività għall-insulina, pazjenti li qed jirċievu pioglitazone f'terapija mill-ħalq doppja jew tripla ma' medicina tat-tip sulphonylurea jew f'terapija doppja mal-insulina jistgħu jkun f'riskju ta' ipogliċemija relatata mad-doża, u tista' tkun neċessarja tnaqqis fid-doża tal-medicina tat-tip sulphonylurea jew tal-insulina.

Disturbi fl-għajnejn

Rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' żvilupp jew irkadar ta' edima makulari dijabetika bi tnaqqis fl-akutezza viżiva ġew irrappurtati b' thiazolidinediones, inkluż pioglitazone. Ħafna minn dawn il-pazjenti rrappurtaw edima periferika fl-istess ħin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn pioglitazone u l-edima makulari iżda t-tobba għandhom joqgħodu attenti għall-possibilità ta' edima makulari jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi fl-akutezza viżiva; għandha tiġi kkunsidrata referenza oftalmologika xierqa.

Ohrajn

Kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' fratturi fl-għadam fin-nisa f'analizi globali ta' reazzjonijiet avversi ta' fratturi fl-għadam miksuba minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati u double blind b'aktar minn 8,100 pazjent ikkurat b'pioglitazone u 7,400 pazjent ikkurat bi prodott paragun, fuq kura sa 3.5 snin.

Fratturi kienu osservati f'2.6 % ta' nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone meta mqabbel ma' 1.7 % tan-nisa kkurati bi prodott paragun. Ma kienux osservati zidiet fir-rati ta' fratturi fl-irġiel kkurati b'pioglitazone (1.3%) meta mqabbel mal-prodott paragunabbli (1.5 %).

L-inċidenza ta' fratturi kkalkulata kienet ta' 1.9 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati b'pioglitazone u 1.1 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati bi prodott ta' paragun. Iż-zieda osservata fir-riskju ta' fratturi għan-nisa f'dan id-dataset fuq pioglitazone għalhekk huwa ta' 0.8 ratturi kull 100 sena ta' pazjent ta' użu.

Fl-istudju PROactive dwar ir-riskju kardjovaskulari li dam 3.5 snin, 44/870 (5.1 %; 1.0 fratturi kull 100 sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati b'pioglitazone kellhom esperjenza ta' fratturi meta mqabbel ma' 23/905 (2.5 %; 0.5 fratturi kull 100 sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott paragon. Ma kienetx osservata zieda fir-rata ta' fratturi f'irgħiel ikkurati b'pioglitazone (1.7 %) meta mqabbla ma' prodott paragon (2.1 %).

Xi studji epidemjologiċi ssuġġerew riskju akbar ta' ksur b'mod simili kemm fl-irgħiel u n-nisa.

Ir-riskju ta' fratturi għandu jiġi kkunsidrat fil-kura fit-tul ta' pazjenti kkurati b'pioglitazone.

Bħala konsegwenza ta' azzjoni msahħa ta' l-insulina, kura b'pioglitazone f'pazjenti bis-sindromu ta' ovarji policistiċi jista' jwassal għal bidu mill-għdid tal-ovulazzjoni. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju ta' tqala. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tar-riskju ta' tqala u jekk il-pazjenta tixtieq tinqabad tqila jew jekk it-tqala ssehh, il-kura għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.6).

Pioglitazone għandu jintuża b'attenzjoni waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri (eż. gemfibrozil) jew indutturi (eż. rifampicin) taċ-ċitokromju P450 2C8. Il-kontroll glicemiku għandu jiġi sorveljat mill-viċin. Għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament fid-doża ta' pioglitazone fil-firxa ta' dożaġġ rakkomandat jew bidliet fil-kura dijabetika (ara sezzjoni 4.5).

Il-pilloli Paglitaz fihom lactose monohydrate u għalhekk m'għandhomx jingħataw lill-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, deficjenza Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott urew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika u l-anqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. L-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' mediċini tat-tip sulphonylureas ma tidhirx li taffettwa il-farmakokinetika tal-mediċini tat-tip sulphonylurea. Studji fil-bniedem jissuġġerixxu li m'hemm l-ebda induzzjoni taċ-ċitokromju prinċipali induċibbli P450, 1A, 2C8/9 u 3A4. Studji *in vitro* wrew li m'hemm l-ebda induzzjoni ta' kull sottotip ta' ċitokromju P450. Mhumex mistennija interazzjonijiet ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enżimi, eż. kontraċettivi mill-halq, cyclosporin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju, u inibituri ta' HMGCoA reductase.

Huwa rrapportat li l-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għall-zieda ta' 3-darbiet fl-AUC ta' pioglitazone. Minhabba li hemm potenzjal ta' zieda fl-effetti avversi relatati mad-doża ta' pioglitazone, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' pioglitazone meta gemfibrozil jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4). Hija rrapportata li l-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għal tnaqqis ta' 54% fl-AUC ta' pioglitazone. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' pioglitazone tiżdied meta rifampicin jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta bizżejjed fil-bniedem sabiex tiġi determinata is-sigurtà ta' pioglitazone waqt it-tqala. Restrizzjoni tat-tkabbir tal-fetu kienet evidenti fi studji b'pioglitazone fuq il-bhejjem. Dan kien attribwit għall-azzjoni ta' pioglitazone li jnaqqas l-iperinsulinemija fl-omm u jzid ir-reżistenza għall-insulina li jsehhu waqt it-tqala u b'hekk inaqqas id-disponibilità tas-substrati metabolici għat-tkabbir tal-fetu. Ir-rilevanza ta' dan il-mekkanizmu fil-bnedmin mhix ċara u pioglitazone m'għandux jintuża fit-tqala.

Treddigh

Intwera li pioglitazone jinstab fil-halib ta' firien li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk pioglitazone jitneħħiex fil-halib tal-bniedem. Għalhekk, pioglitazone m'għandux jingħata lill-nisa li qed iredgħu.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-indiċi ta' kopulazzjoni, mili jew fertilità fi studji ta' fertilità fl-annimali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pioglitazone m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni. Madankollu il-pazjenti li jesperjenzaw disturbi viżivi għandhom ikunu kawti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Reazzjonijiet avversi rappurtati aktar (> 0.5 %) milli fil-placebo u f'aktar minn kaz izolat f'pazjenti li qed jirċievu pioglitazone fi studji double-blind huma mnizzla hawn taht bis-sistema ta' terminu ppreferut MedDRA permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala:

- Komuni ħafna ($\geq 1/10$)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)
- Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$);
- Rari ħafna ($< 1/10,000$)
- Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li għandhom l-ghola inċidenza u li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk bl-inqas inċidenza u anqas serji.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulphonylurea	ma' metformin u sulphonylurea	ma' insulina
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet					
Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
bronkite					komuni
sinusite	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika					
anemija		komuni			

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulphonylurea	ma' metformin u sulphonylurea	ma' insulina
Disturbi fis-sistema immuni					
sensittività eċċessiva u reazzjonijiet allergiċi ¹	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni					
ipoglicemija			mhux komuni	komuni hafna	komuni
żieda fl-aptit			mhux komuni		
Disturbi fis-sistema nervuża					
ipoesteżija	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
uġigh ta' ras		komuni	mhux komuni		
sturdament			komuni		
insonnja	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi fl-ghajnejn					
disturbi viżwali ²	komuni	komuni	mhux komuni		
edima makulari ³	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf	mhux maghruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika					
vertiġini			mhux komuni		
Disturbi fil-qalb					
insuffiċjenza tal-qalb ⁴					komuni
Neoplażmi bennini, malanni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)					
kanċer tal-bużżeġa	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni	mhux komuni
Disturbi respiratorji,					

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulpho-nylurea	ma' metformin u sulpho-nylurea	ma' insulina
toraċiċi u medjastinali					
qtugħ ta' nifs					komuni
Disturbi gastro-intestinali					
gass		mhux komuni	komuni		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda					
għaraq			mhux komuni		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessut konnettiv					
ksur ta' għadam ⁵	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
artralġja		komuni		komuni	komuni
uġiġħ fid-dar					komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja					
ematurja		komuni			
glikosurja			mhux komuni		
proteina fl-awrina			mhux komuni		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider					
impotenza		komuni			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata					
edima					Komuni hafna
għeja			mhux komuni		
Investigazzjonijiet					
żieda fil-piż ⁶	komuni	komuni	komuni	komuni	komuni
żieda fil-creatine phosphokinase				komuni	

Effetti mhux mixtieqa	Frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa ta' pioglitazone b'regimen ta' trattament				
	Monoterapija	Tahlita			
		ma' metformin	ma' Sulphonylurea	ma' metformin u sulphonylurea	ma' insulina
fid-demmm					
żieda ta' lactic dehydrogenase			mhux komuni		
żieda f'alanine aminotransferase ⁷	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

¹ Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti kkurati b'pioglitazone kienu rrapportati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, anġioedema u urtikarja.

² Disturbi viżwali ġew irrappurtati l-aktar fil-bidu tal-kura u huma relatati ma' tibdil fil-glucose fid-demmm minhabba alterazzjoni temporanja fit-turgidità u fl-indiċi refrattiv tal-lenti kif osservat b'agenti ipoglicemici oħra.

³ Edima kienet irrappurtata f'6 – 9 % tal-pazjenti kkurati b'pioglitazone fuq medda ta' sena fi provi kliniċi kkontrollati. Ir-rati ta' edima għall-gruppi ta' paragun (sulphonylurea, metformin) kienu ta' 2 - 5 %. Ir-rapporti ta' edima ġeneralment kienu hfief għal moderati u normalment ma kienux jinhtiegu t-twaqqif tal-kura.

⁴ Fi provi kliniċi kkontrollati, l-inċidenza ta' rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb b'kura b'pioglitazone kienet l-istess bħall-gruppi ta' kura bil-placebo, metformin u sulphonylurea, iżda żdiedet meta ntūza f'terapija kombinata ma' insulina. Fi studju dwar ir-riżultat f'pazjenti b'mard makrovaskulari magħġuri minn qabel, l-inċidenza ta' insuffiċjenza serja tal-qalb kienet 1.6% għola b'pioglitazone milli bil-placebo, meta miżjud ma' terapija li tinkludi insulina. Madankollu, dan ma wassalx għal żieda fil-mortalità f'dan l-istudju. F'dan l-istudju f'pazjenti li qed jirċievu pioglitazone u l-insulina, kien osservat persentaġġ ogħla ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti li għandhom ≥ 65 sena meta mqabbla ma' daww izghar minn 65 sena (9.7% meta mqabbla ma' 4.0%). F'pazjenti fuq l-insulina mingħajr pioglitazone l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb kienet 8.2% f'daww ≥ 65 sena meta mqabbla ma' 4.0% f'pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Insuffiċjenza tal-qalb kienet irrappurtata bl-użu ta' pioglitazone wara t-tqegħid fis-suq u aktar ta' spiss meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza kardijaka.

⁵ Twettqet analiżi ta' tagħrif miġbur ta' rapporti ta' effetti mhux mixtieqa ta' fratturi fl-għadam minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati b'paragun, u double blind b'aktar minn 8,100 pazjent fil-gruppi kkurati b'pioglitazone u 7400 pazjent fil-gruppi kkurati bi prodott paragun li damu sa 3.5 snin. Kienet osservata rata akbar ta' fratturi fl-għadam f'nisa li kienu qed jiehdu pioglitazone (2.6 %) meta mqabbla mal-paragun (1.7 %). Ma kienux osservati żidiet fir-rati ta' fratturi fl-irġiel kkurati b'pioglitazone (1.3 %) meta mqabbel mal-prodott ta' paragun (1.5 %). Fl-istudju PROactive ta' 3.5 snin, 44/870 (5.1 %) tal-pazjenti nisa kkurati b'pioglitazone kellhom esperjenza ta' fratturi meta mqabbel ma' 23/905 (2.5 %) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott paragun. Ma kienetx osservata żieda fir-rata ta' fratturi f'irġiel ikkurati b'pioglitazone (1.7 %) meta mqabbla ma' prodott paragun (2.1 %).

⁶ Fi provi attivi kkontrollati ta' paragun, iż-żieda medja fil-piż bi pioglitazone mogħti bħala monoterapija kienet ta' 2 – 3 kg fuq medda ta' sena. Dan huwa simili għal dak sservat fi grupp attiv ta' paragun b'sulphonylurea. Fi provi ta' tahlita, pioglitazone miżjud ma' metformin wassal għall-żieda medja fil-piż fuq medda ta' sena ta' 1.5 kg u miżjud ma' sulphonylurea ta' 2.8 kg. Fi gruppi ta' paragun, iż-żieda ta' sulphonylurea ma' metformin wasslet għall-żieda medja fil-piż ta' 1.3 kg u

ż-żieda ta' metformin ma' sulphonylurea għall-tnaqqis medju fil-piż ta' 1.0 kg.

⁷Fi provi kliniċi b'pioglitazone l-inċidenza ta' elevazzjonijiet ta' ALT aktar minn tlett darbiet l-għola limitu tan-normal kienet daqs il-placebo iżda inqas minn dik li deheret fil-grupp ta' paragon b'metformin jew b'sulphonylurea. Livelli medji tal-eżimi tal-fwied naqsu b'kura bi pioglitazone. Każijiet rari ta' żieda fl-eżimi tal-fwied u disfunzjoni epatoċellolari sehhew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Minkejja li f'każijiet rari hafna kien irrappurtat riżultat fatali, relazzjoni kawżali ma gietx stabbilita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Fi studji kliniċi, pazjenti ħadu pioglitazone f'doża aktar mill-għola doża rakkomandata ta' 45 mg kuljum. Id-doża massima rrappurtata ta' 120 mg/kuljum għal erbat ijiem, u wara 180 mg/kuljum għal sebat ijiem ma kienet assoċjat ma' l-ebda sintomi.

Ipoglicemija tista' ssehh f'għotja flimkien ma' sulphonylureas jew insulina.

Gestjoni

Miżuri ta' sapport sintomatiku u generali għandhom jittiehdu f'każ ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jittiehdu fid-dijabete, mediċini li jbaixxu l-glucose fid-demm, minbarra l-insulini; kodiċi ATC: A10BG03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-effetti ta' pioglitazone jistgħu jkunu medjati minn tnaqqis fir-reżistenza għall-insulina. Pioglitazone jidher li jaħdem permezz ta' attivazzjoni ta' riċetturi nukleari speċifiċi (peroxisome proliferator activated receptor gamma) li jwassal għal żieda fis-sensittività għall-insulina tal-fwied, xaham u ċelloli tal-muskoli skeletrali fl-annimali. Kura b'pioglitazone intweriet li tnaqqas il-hruġ ta' glucose mill-fwied u żżid it-tneħħija periferali ta' glucose f'każ ta' reżistenza għall-insulina.

Effetti farmakodinamiċi

Kontroll glicemiku waqt is-sawm jew wara l-ikel jitjieb f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Il-kontroll glicemiku mtejjeb huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-insulina kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel.

Effikaċja klinika u sigurtà

Prova klinika ta' pioglitazone vs. gliclazide bħala monoterapija giet estiża għal sentejn sabiex jiġi studjat il-hin sal-falliment tal-kura (definit bħala d-dehra ta' $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ wara l-ewwel sitt xhur ta' terapija). Analizi Kaplan-Meier wriet hin iqsar għall-falliment tal-kura f'pazjenti kkurati b'gliclazide, meta mqabbla ma' pioglitazone. Wara sentejn, il-kontroll glicemiku (iddefinit bħala $HbA_{1c} < 8.0\%$) inżamm f'69% tal-pazjenti kkurati b'pioglitazone, meta mqabbla ma' 50% tal-pazjenti fuq gliclazide. Fi studju ta' sentejn b'terapija kombinata li qabbel pioglitazone ma' gliclazide meta miżjuda ma' metformin, il-kontroll glicemiku mkejje bħala it-tibdil medju mill-linja bażika ta' HbA_{1c} kien simili bejn il-gruppi ta' kura wara l-ewwel sena. Ir-rata ta' deterjorazzjoni ta' HbA_{1c} waqt it-tieni sena kienet inqas b'pioglitazone milli b'gliclazide.

Fi prova kkontrollata bil-plaċebo, pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat minkejja perjodu ta' ottimizazzjoni b'insulina ta' 3 xhur, kienu każwali għal pioglitazone jew plaċebo għal 12-il xahar. Pazjenti li rċevew pioglitazone kellhom tnaqqis medju f' HbA_{1c} ta' 0.45 % meta mqabbel ma' daww li komplew fuq l-insulina biss, u fil-grupp ikkurat b'pioglitazone kien hemm tnaqqis fid-doża tal-insulina.

Analizi HOMA juri li pioglitazone itejjeb il-funzjoni taċ-ċellola beta kif ukoll iżid is-sensittività għall-insulina. Studji kliniċi ta' sentejn urew żamma ta' dan l-effett.

Fi provi kliniċi ta' sena, pioglitazone b'mod konsistenti wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-proporzjon ta' albumin/creatinine meta mqabbel mal-linja bażika.

L-effett ta' pioglitazone (45 mg monoterapija vs. plaċebo) kien studjat fi prova żgħira ta' 18-il ġimgħa f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2. Pioglitazone kien assoċjat ma' żieda sinifikanti fil-piż. Xaħam fil-vixxi naqas b'mod sinifikanti, filwaqt li kien hemm żieda fil-massa ta' xaħam ekstra-addominali. Tibdiliet simili fid-distribuzzjoni tax-xaħam fil-ġisem b'pioglitazone saru flimkien ma' tiġib fis-sensittività għall-insulina. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi, kienu osservati tnaqqis fit-trigliceridi totali fil-plażma u fil-fatty acids hielsa, u żieda fil-livelli ta' HDL-kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo, b'żiediet żgħar, iżda klinikament rilevanti fil-livelli ta' LDL-kolesterol. Fi provi kliniċi li damu sa sentejn, pioglitazone naqqas it-trigliceridi totali fil-plażma u l-fatty acids hielsa, u żied l-livelli ta' HDL kolesterol, meta mqabbel mal-plaċebo, metformin jew gliclazide. Pioglitazone ma wassalx għall-żieda statistikament sinifikanti fil-livell ta' LDL kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo, filwaqt li tnaqqis kien osservat b'metformin u gliclazide. Fi studju ta' 20 ġimgħa, minbarra li naqqas it-trigliceridi waqt is-sawm, pioglitazone naqqas l-ipertrigliceridemija wara l-ikel permezz ta' effett kemm fuq it-trigliceridi assorbiti kif ukoll fuq daww prodotti mill-fwied. Dawn l-effetti kienu indipendenti mill-effetti ta' pioglitazone fuq il-glicemija u kienu differenti b'mod statistikament sinifikanti minn daww ta' glibenclamide.

Fi PROactive, studju dwar l-effett kardjovaskulari, 5238 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'mard makrovaskulari maġġur li kien hemm minn qabel kienu każwali għal pioglitazone jew plaċebo li kienu miżjuda ma' terapija anti-dijabetika u kardjovaskulari eżistenti, sa 3.5 snin. Il-popolazzjoni taħt studju kellha eta' medja ta' 62 sena; it-tul medju tad-dijabete kienet ta' 9.5 snin. Madwar terz tal-pazjenti kienu qed jirċievu l-insulina flimkien ma' metformin u jew mediċina tat-tip sulphonylurea. Biex ikunu eligibbli, il-pazjenti ried ikollhom waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: infart mijokardiku, puplesija, intervent kardijaku perkutanju jew bypass bi graft tal-arterja koronarja, sindromu koronarju akut, mard koronarju arterjali, jew mard tal-arterji periferali miżduda. Kważi nofs il-pazjenti kellhom minn qabel infart mijokardijaku u madwar 20% kellhom puplesija. Madwar nofs il-popolazzjoni taħt studju kellhom minn tal-inqas tnejn minn dawn il-kriterji ta' dħul ta' passat kardjovaskulari. Kważi s-soġġetti kollha (95%) kienu qed jirċievu prodotti mediċinali kardjovaskulari (imblokkaturi beta, inibituri ACE, antagonisti ta' angiotensin II, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, nitrati, dijuretiċi, aspirina, statins, fibrates).

Għalkemm l-istudju falla fil-mira primarja tiegħu, li kienet magħmula mill-kawżi kollha ta' mortalità, infart mijokardiku mhux fatali, puplesija, sindromu koronarju akut, amputazzjoni maġġura tas-sieq, rivaskularizzazzjoni koronarja u rivaskularizzazzjoni tas-sieq, ir-riżultati ssuġġerixxu li m'hemmx periklu kardjovaskulari dwar l-użu ta' pioglitazone fit-tul. Madankollu, l-inċidenza ta' edima, żieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb żdiedu. Ma kienetx osservata żieda fil-mortalità minn insuffiċjenza tal-qalb.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini nehhiet l-obbligu li r-riżultati ta' studji jiġu pprezentati bl'Pioglitazone fis-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika ta' Tip 2 Diabetes Mellitus. Ara sezzjoni 4.2 għall-aktar informazzjoni fuq l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara ghotja mill-halq, pioglitazone jiġi assorbit malajr, u l-ghola konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul normalment jintlaħqu saghtejn wara l-ghotja. Zieda proporzjonali fil-konċentrazzjoni fil-plażma kienet osservata f'dozi minn 2 – 60 mg. Stat stabbli jintlaħaq wara 4 – 7 ijiem ta' dożaġġ. Dożaġġ ripetut ma jwassalx f'akkumulazzjoni tal-medicina jew tal-metaboliti. L-assorbiment mhux influwenzat mit-tehid ta' ikel. Il-bijodisponibilità assoluta hija aktar minn 80 %.

Distribuzzjoni

Il-volum stmat ta' distribuzzjoni fil-bnedmin huwa ta' 0.25 l/kg. Pioglitazone u l-metaboliti attivi kollha huma marbuta b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (>99 %).

Bijotrasformazzjoni

Pioglitazone jgħaddi minn metabolizmu epatiku estensiv permezz ta' idroksilazzjoni tal-gruppi ta' aliphatic methylene. Dan isir primarjament permezz taċ-ċitokromju P450 2C8, għalkemm isoformi oħra jistgħu jkunu involuti f'ammont inqas. Tlieta mis-sitt metaboliti identifikati huma attivi (M-II, M-III, u M-IV). Meta l-attività, konċentrazzjonijiet u twaħhil mal-proteini jittiehdu f'konsiderazzjoni, pioglitazone u l-metabolita M-III ikkontribwew l-istess għall-effikaċja. Fuq din il-bażi, il-kontribut ta' M-IV għall-effikaċja huwa madwar tliet-darbiet dik ta' pioglitazone, filwaqt li l-effikaċja relattiva ta' M-II hija minima.

Studji *in vitro* ma wrew l-ebda evidenza li pioglitazone jinibixxi xi sottotip taċ-ċitokromju P450. M'hemm l-ebda induzzjoni tal-isożimi prinċipali ta' P450 inducibbli 1A, 2C8/9, u 3A4 fil-bniedem.

Studji dwar interazzjoni wrew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett relevanti la fuq il-farmakokinetika u lanqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. L-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) jew ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) huwa rrapportat li jżid jew inaqqas, rispettivament, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' pioglitazone (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara ghotja mill-halq ta' pioglitazone radjulabiljat lill-bniedem, it-tikkettjar miġbur kien l-aktar fl-ippurgar (55 %) u f'ammont inqas fl-awrina (45 %). Fl-annimali, jista' jiġi osservat ammont żgħir biss ta' pioglitazone mhux mibdul fl-awrina jew fl-ippurgar. Il-half-life medja ta' eliminazzjoni mill-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul fil-bniedem hija 5 sa 6 sigħat u għall-metaboliti attivi kollha tiegħu, 16 sa 23 siegħa.

Persuni akbar fl-età

Il-farmakokinetika fi stat stabbli ta' pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar hija simili għal dik f'pazjenti żgħar.

Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone u l-metaboliti tiegħu huma inqas minn dawk li dehru f'sogġetti b'funzjoni renali normali, iżda t-tnehhija mill-halq tas-sustanza oriġinali hija simili. Għalhekk il-konċentrazzjoni ta' pioglitazone hieles (mhux marbut) baqgħet ma nbidletx.

Indeboliment epatiku

Il-konċentrazzjoni totali fil-plażma ta' pioglitazone ma mbidletx, iżda b'volum ta' distribuzzjoni mizjud. Tnehhija intrinsika hija għalhekk imnaqqsa, flimkien ma' porzjon ikbar ta' pioglitazone mhux

marbut.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tossikoloġiċi, l-espansjoni tal-volum tal-plażma permezz ta' emodiluzzjoni, anemija u ipertrofija kardijaka eċċentrika reversibbli kienet apparenti b'mod konsistenti wara dożaġġ ripetut fil-ġrieden, firien, klieb u xadini. Kienet osservata wkoll żieda fid-depożizzjoni u l-infiltrazzjoni tax-xaħam. Dawn is-sejbiet kienu osservati fi speċi differenti b'konċentrazzjonijiet fil-plażma ≤ 4 darbiet l-espożizzjoni klinika. Restrizzjoni fit-tkabbir tal-fetu kienet apparenti fi studji fl-annimali b'pioglitazone. Dan kien attribwit lill-azzjoni ta' pioglitazone li tnaqqas l-iperinsulinemija fl-omm u liż-żieda fir-reżistenza għall-insulina li ssehh waqt it-tqala, li b'hekk inaqqsu d-disponibilità ta' substrati metabolici għat-tkabbir tal-fetu.

Pioglitazone ma kellux potenzjal ġenotossiku f'sensiela kompluta ta' analiżi ġenotossika *in vivo* u *in vitro*. Żieda fl-inċidenza ta' iperplażja (rġiel u nisa) u ta' tumuri (rġiel) fl-epitelju tal-bużżieqa tal-awrina kienet apparenti fil-firien ikkurati b'pioglitazone sa sentejn.

Il-formazzjoni u l-preżenza ta' kalkuli fis-sistema urinaria b'irritazzjoni sussegwenti u iperplażja ġie postulat bħala l-bażi mekkanistiku għar-rispons tumuroġeniku osservat fil-firien irġiel. Studju mekkanistiku ta' 24 xahar fil-firien irġiel wera' li l-amministrazzjoni ta' pioglitazone rriżulta f'inċidenza akbar ta' bidliet iperplażji fil-bużżieqa tal-awrina. Dieta ta' aċidifikazzjoni naqset b'mod sinifikanti iżda ma nehhix l-inċidenza ta' tumuri. Il-preżenza ta' mikrokristalli hraxet ir-rispons iperplastiku imma ma kienx meqjus bħala l-kawża primarja ta' bidliet iperplażji. Ir-rilevanza għall-bniedem tar-riżultati tumuroġenici fil-far raġel ma tistax tiġi eskluża.

Fl-ebda sess ma kien hemm rispons tumuroġeniku fil-ġrieden. Fil-klieb jew xadini kkurat bil-pioglitazone sa 12-il xahar ma dehrinx iperplażja tal-bużżieqa tal-awrina.

F'mudell tal-annimali ta' adenomatous polyposis familjali (FAP), kura b'żewġ thiazolidinediones oħra ziedet il-multipliċità tat-tumuri fil-musrana. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati mhux magħrufa.

Rapport ta' Stima tar-Riskju Ambjentali (ERA): l-ebda impatt ambjentali huwa antiċipat mill-użu kliniku ta' pioglitazone.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate (E572)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' folji (folja ta' OPA/Al/PVA – Al) pakketti ta' 14, 28, 30, 56, 60, 90 u 98 pillola f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

14-il pillola: EU/1/11/721/015

28 pillola: EU/1/11/721/016

30 pillola: EU/1/11/721/017

56 pillola: EU/1/11/721/018

60 pillola: EU/1/11/721/019

90 pillola: EU/1/11/721/020

98 pillola: EU/1/11/721/021

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Marzu 2012

Data tal-ahhar tiġdid: JJ xahar SSSS

10. DATA TA' REVIZJONI TAL-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Il-Germanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Fiz-żmien tal-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, il-prezentazzjoni ta' rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà mhix meħtieġa għal dan il-prodott mediċinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott jekk il-prodott huwa inkluż fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni.
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprovdi pakkett edukazzjonali mmirat lejn it-tobba kollha li mistennija jkunu riċetti/jużaw Pioglitazone. Qabel id-distribuzzjoni tal-gwida tat-tabib li jippreskrivi f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiftiehem dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukazzjonali, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, mal-awtorità kompetenti nazzjonali.

- Dan il-pakkett edukazzjonali hu mmirat biex issaħħah l-għarfien dwar riskji importanti identifikati dwar il-kanċer tal-bużżeġa u ta' falliment tal-qalb u r-rakkomandazzjonijiet globali maħsuba biex joffru l-aħjar margni ta' benefiċċju għar-riskju fil-livell ta' pazjent.
- Il-pakkett edukazzjonali tat-tabib għandu jkun fih: Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, Il-Fuljett ta' Tagħrif u Gwida għat-Tabib.

Il-Gwida għat-Tabib għandha tenfasizza li ġej:

- Kriterji t'għażla tal-pazjent li jinkludu li Pioglitazone m'għandux jintuża bħala terapija tal-ewwel preferenza u tiġi enfasizzata l-htieġa ta' reviżjoni regolari dwar il-benefiċċju ta' trattament.
- Il-kanċer tal-bużżeġa u r-rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis ta' riskju rilevanti.
- Ir-riskju ta' falliment tal-qalb u r-rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis ta' riskju rilevanti.
- Kawtela meta jintuża fl-anzjani fid-dawl ta' riskji marbuta mal-età (b'mod partikolari kanċer tal-bużżeġa, ksur u falliment tal-qalb)

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-KAXXA LI TINTEWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Paglitaz 15 mg pilloli

Pioglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 15 mg pioglitazone (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

14-il pillola

28 pillola

30 pillola

56 pillola

60 pillola

90 pillola

98 pillola

5. MOD TA' KIF UMNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Paglitaz 15 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Paglitaz 15 mg pilloli

Pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADRNZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-KAXXA LI TINTEWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Paglitaz 30 mg pilloli

Pioglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 30 mg pioglitazone (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola.

14-il pillola

28 pillola

30 pillola

56 pillola

60 pillola

90 pillola

98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Paglitaz 30 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Paglitaz 30 mg pilloli

Pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-KAXXA LI TINTEWA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Paglitaz 45 mg pilloli

Pioglitazone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 45 mg pioglitazone (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

14-il pillola

28 pillola

30 pillola

56 pillola

60 pillola

90 pillola

98 pillola

5. MOD TA' KIF UMNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Paglitaz 45 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Paglitaz 45 mg pilloli

Pioglitazone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Paglitaz 15 mg pilloli Pioglitazone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Paglitaz u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Paglitaz
3. Kif għandek tiehu Paglitaz
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Paglitaz
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Paglitaz u għalxiex jintuza

Paglitaz fih pioglitazone. Huwa medicina antidijabetika użata biex tikkura dijabete mellitus tat-tip 2 (mhux dipendenti mill-insulina) meta metformin ma jkunx xieraq jew ikun naqas li jahdem b'mod adegwat. Din hija d-dijabete li ġeneralment tiżviluppa fi stat adult.

Paglitaz jgħin jikkontrolla l-livell ta' żokkor fid-demm tiegħek meta jkollok dijabete tat-tip 2 billi jgħin lill-ġismek jagħmel użu aħjar mill-insulina li qed jipproduci. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk Paglitaz qed jahdem 3 sa 6 xhur wara li tibda tiehdu.

Paglitaz jista' jintuza waħdu f'pazjenti li ma jistgħux jieħdu metformin, u fejn trattament ma' dieta u eżercizzju naqas milli jikkontrolla z-zokkor fid-demm jew jista' jittiehed flimkien ma' terapiji oħra (bħal metformin, sulphonylurea jew insulina) li naqsu milli jipprovdu kontroll biżżejjed taz-zokkor fid-demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Paglitaz

Tiħux Paglitaz

- jekk inti allergiku għal pioglitazone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb, jew kellek problemi b'insuffiċjenza tal-qalb fil-passat.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk kellek ketoacidozi diabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li tikkawża telf ta' piż ta' malajr, dardir jew rimettar).
- jekk għandek jew qatt kellek kanċer tal-bużżieqa.
- jekk għandek demm fl-awrina tiegħek li t-tabib tiegħek ma vverifikax.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Paglitaz

- jekk inti żżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu) jew ikollok problemi ta' insuffiċjenza tal-qalb, b'mod partikulari jekk għandek 'l fuq minn 75 sena. Jekk tiehu medicini anti-infjammatorji li jistgħu wkoll jikkawżaw retenzjoni ta' fluwidu u nefha, inti trid ukoll tgħid lit-tabib tiegħek.
- jekk għandek tip speċjali ta' marda diabetika tal-ġajjn msejja edema makulari (nefha tal-parti

- ta' wara tal-ghajn).
- jekk għandek ċisti fl-ovarji tiegħek (is-sindromu tal-ovarji policistiċi). Jista' jkun hemm possibiltà akbar li inti toħroġ tqila minhabba li jista' jerga jkollok ovulazzjoni meta tiehu Paglitaz. Jekk dan japplika għalik, uża kontraċezzjoni xierqa biex tevita il-possibiltà ta' tqala mhux ippjanata.
- jekk għandek problema bil-fwied jew bil-qalb tiegħek. Qabel ma tibda tiehu Paglitaz kampjun tad-demm jiġi meħud biex jiġi iċċekkjat il-funzjoni tal-fwied tiegħek. Dan il-kontroll jista' jkun ripetut f'intervalli. Xi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 għal żmien twil u b'mard tal-qalb jew aċċessjoni minn qabel li kienu kkurati b'Paglitaz u insulina kellhom żvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb bħal qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu jew zieda f'daqqa fil-piż jew nefha lokalizzata (edima).

Jekk tiehu Paglitaz ma' mediċini oħra għad-dijabete, huwa iktar probabbli li z-zokkor fid-demm tiegħek jista' jaqa' taħt il-livell normali (ipoglicemija).

Inti tista' wkoll tesperjenza tnaqqis fl-ghadd tad-demm (anemija).

Ksur fl-ghadam

Numru akbar ta' fratturi fl-ghadam deher f'pazjenti, partikolarment fin-nisa li kienu qed jiehu pioglitazone. It-tabib tiegħek se jikkunsidra dan waqt li jikkura d-dijabete tiegħek.

Tfal u adolexxenti

L-użu fit-tfal taħt it-18-il sena mhux rakkomandat.

Mediċini oħra u Paglitaz

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Ġeneralment int se tkun tista' tibqa tiehu mediċini oħra waqt li qed tiġi kkurat b'Paglitaz. Madankollu, ċerti mediċini x'aktarx li jaffettwaw l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek:

- gemfibrizol (użati biex ibaxxu l-kolesterol)
- rifampicin (jintużaw biex jikkuraw it-tuberkulozi u infezzjonijiet oħra)

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk qed tiehu xi wieħed minn dawn. Iz-zokkor fid-demm tiegħek ser jiġi kkontrollati, u d-doża tiegħek ta' Paglitaz tista' tehtieg li tiġi mibdula.

Paglitaz ma' ikel u xorb

Tista' tiehu l-pilloli tiegħek ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Għandek tibla' l-pilloli ma' tazza ilma.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir biex twaqqaf din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Pioglitazone ma jaffettwax il-hila tiegħek li ssuq jew li thaddem magni, imma hu hsieb jekk ikollok vista anormali.

Paglitaz fih lactose monohydrate

Dan il-mediċina fiha lactose monohydrate Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Paglitaz.

3. Kif għandek tiehu Paglitaz

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Pillola wahda ghandha tittiehed darba kuljum. Jekk hemm bżonn, it-tabib tieghek jista' jghidlek tiehu doża differenti.

Jekk taħseb li l-effett tal-Paglitaz huwa dgħajef wisq, kellem lit-tabib tieghek.

Meta Paglitaz jittiehed flimkien ma' mediċini oħra użati għall-kura tad-dijabete (bħal insulina, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide), it-tabib tieghek jghidlek jekk għandekx bżonn tiehu doża inqas tal-mediċini tieghek.

It-tabib tieghek se jitolbok tagħmel testijiet tad-demem perjodiċi waqt il-kura b'Paglitaz. Dan sabiex jiċċekkja li l-fwied tieghek qed jaħdem kif suppost.

Jekk qed issegwi dieta diabetika, għandek tkompli biha waqt li qed tiehu Paglitaz. Il-piż tieghek għandu jiġi ċċekkjat f'intervalli regolari; jekk il-piż tieghek jiżdied, għid lit-tabib tieghek.

Użu fit tfal u fl-adolesxenti

L-użu fi tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena mhux rakkomandat.

Jekk tiehu Paglitaz aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu wisq pilloli ta' Paglitaz, jew jekk xi hadd iehor jew tifel/tifla jiehdu l-mediċina tieghek, kellem minnufih lill-tabib jew spizjar. Iz-zokkor fid-demem tieghek jista' jaqa' taht il-livell normali u jista' jiżdied biz-zokkor. Huwa rakkomandat li inti żżomm fuqek xi helu taz-zokkor, helu, gallettini jew meraq tal-frott li fih iz-zokkor.

Jekk tinsa tiehu Paglitaz

Hu pilloli ta' Paglitaz kuljum kif preskritt. Izda jekk tinsa tiehu doża, kompli bid-doża li jmiss kif suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Paglitaz

Paglitaz għandu jintuża kuljum biex jaħdem kif suppost. Jekk tieqaf tiehu Paglitaz, iz-zokkor fid-demem tieghek jista' jgħola. Kellem lit-tabib tieghek qabel ma twaqqaf dan it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew spizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

B'mod partikolari, xi pazjenti esperjenzaw effetti sekondarji serji li ġejjin:

Insufficjenza tal-qalb kienet esperjenzata b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'10 persuni) f'pazjenti li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Is-sintomi huma qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu jew zieda veloċi fil-piż jew nefha lokalizzata (edema). Jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn, speċjalment jekk inti l-fuq mill-età ta' 65, fittex parir mediku minnufih.

Kanċer tal-bużżieqa tal-awrina kienet esperjenzata b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw persuna 1 f'100) f'pazjenti li kienu qed jiedu Paglitaz. Sinjali u sintomijinkludu d-demem fl-awrina, ugiġh meta tgħaddi l-awrina jew bżonn f'daqqa li tgħaddi l-awrina. Jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn, kellem lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr.

Nefha lokalizzata (edema) kienet ukoll esperjenzata b'mod komuni f'pazjenti li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tieghek minnufih.

Ksur tal-għadam kien irrappurtat b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10) f'nisa li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tieghek minnufih.

Vista mċajpra minhabba nefha (jew fluwidu) fil-part ta' wara tal-ghajn (frekwenza mhix maghrufa) kienet ukoll irrappurtata f'pazjenti li jiehdu Paglitaz. Jekk thoss dawn is-sintomi għall-ewwel darba, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Ukoll, jekk diġa għandek vista mċajpra jew jekk is-sintomi jaqilbu għall-aġar, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Reazzjonijiet allergiċi kienu rrappurtati (frekwenza mhux maghrufa) f'pazjenti li hađu pioglitazone. Jekk ikollok xi reazzjoni allergika serja, inkluż urtikarja u nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien, jew gerżuma li tista' tikawża diffikultà fin-nifs jew biex tibla tibqax tiegħu din il-medicina u kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Effetti sekondarji oħra li ġew esperjenzati minn uħud mill-pazjenti li jiehdu Paglitaz huma:

komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- infezzjoni respiratorja
- vista mhux normali
- zieda fil-piż
- tirziġ

mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- sinusite
- insonnja

mhux maghrufa (frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-droga disponibbli)

- zieda fl-enzimi tal-fwied
- reazzjonijiet allergiċi

Effetti sekondarji oħra li jmiss ġew esperjenzati minn xi pazjenti meta Paglitaz jittiehed ma' medicini antidijabetiċi oħra huma:

komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'10 persuni)

- tnaqqis taż-żokkor fid-demm (ipoglicemija)

komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- uġiġh ta' ras
- sturdament
- uġiġh fil-ġogi
- impotenza
- uġiġh fid-dahar
- qtugħ ta' nifs
- tnaqqis żgħir fl-ghadd taċ-ċelloli ħomor tad-demm
- gass

mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- zokkor fl-awrina, proteina fl-awrina
- zieda fl-enzimi
- vertigo
- tghoroq
- ghejja
- zieda fl-aptit

Rappurtar tal effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Paglitaz

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn htigijiet speċjali ta' hażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Paglitaz

- Is-sustanza attiva hija pioglitazone. Kull pillola fiha 15 mg ta' pioglitazone (bħala hydrochloride).
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, hydroxypropyl cellulose (E463), croscarmellose sodium, u magnesium stearate (E572).

Kif jidher Paglitaz u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli tondi bojod għal kważi bojod bi truf imċanfrin u li fuqhom hemm intaljat "15" fuq naħa waħda (dijametru ta' 7.0 mm).

Il-pilloli huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 14, 28, 30, 56, 60, 90 u 98 pillola go folji. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, il-Germanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

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

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 Farmacêutica, 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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Paglitaz 30 mg pilloli

Pioglitazone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik..

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Paglitaz u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Paglitaz
3. Kif għandek tiehu Paglitaz
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Paglitaz
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Paglitaz u għalxiex jintuza

Paglitaz fih pioglitazone. Huwa medicina antidijabetika użata biex tikkura dijabete mellitus tat-tip 2 (mhux dipendenti mill-insulina) meta metformin ma jkunx xieraq jew ikun naqas li jahdem b'mod adegwat. Din hija d-dijabete li ġeneralment tiżviluppa fi stat adult.

Paglitaz jgħin jikkontrolla l-livell ta' żokkor fid-demm tiegħek meta jkollok dijabete tat-tip 2 billi jgħin lill-ġismek jagħmel użu aħjar mill-insulina li qed jipproduci. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk Paglitaz qed jahdem 3 sa 6 xhur wara li tibda tiehdu.

Paglitaz jista' jintuza waħdu f'pazjenti li ma jistgħux jieħdu metformin, u fejn trattament ma' dieta u eżercizzju naqas milli jikkontrolla z-zokkor fid-demm jew jista' jittiehed flimkien ma' terapiji oħra (bħal metformin, sulphonylurea jew insulina) li naqsu milli jipprovdut kontroll biżżejjed taz-zokkor fid-demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Paglitaz

Tiħux Paglitaz

- jekk inti allergiku għal pioglitazone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek insufficjenza tal-qalb, jew kellek problemi b'insufficjenza tal-qalb fil-passat.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk kellek ketoacidozi diabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li tikkawża telf ta' piż ta' malajr, dardir jew rimettar).
- jekk għandek jew qatt kellek kanċer tal-bużżieqa.
- jekk għandek demm fl-awrina tiegħek li t-tabib tiegħek ma vverifikax.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Paglitaz

- jekk inti żżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu) jew ikollok problemi ta' insufficjenza tal-qalb, b'mod partikulari jekk għandek 'l fuq minn 75 sena. Jekk tiehu medicini anti-infjammatorji li jistgħu wkoll jikkawżaw retenzjoni ta' fluwidu u nefha, inti trid ukoll tgħid lit-tabib tiegħek.
- jekk għandek tip speċjali ta' marda diabetika tal-ġajjn msejja edema makulari (nefha tal-parti

- ta' wara tal-ghajn).
- jekk għandek ċisti fl-ovarji tiegħek (is-sindromu tal-ovarji policistiċi). Jista' jkun hemm possibiltà akbar li inti toħroġ tqila minhabba li jista' jerga jkollok ovulazzjoni meta tiehu Paglitaz. Jekk dan japplika għalik, uża kontraċezzjoni xierqa biex tevita il-possibiltà ta' tqala mhux ippjanata.
- jekk għandek problema bil-fwied jew bil-qalb tiegħek. Qabel ma tibda tiehu Paglitaz kampjun tad-demmi jiġi meħud biex jiġi iċċekkjat il-funzjoni tal-fwied tiegħek. Dan il-kontroll jista' jkun ripetut f'intervalli. Xi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 għal żmien twil u b'mard tal-qalb jew aċċessjoni minn qabel li kienu kkurati b'Paglitaz u insulina kellhom żvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb bħal qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu jew żieda f'daqqa fil-piż jew nefha lokalizzata (edima).

Jekk tiehu Paglitaz ma' mediċini oħra għad-dijabete, huwa iktar probabbli li z-zokkor fid-demmi tiegħek jista' jaqa' taħt il-livell normali (ipoglicemija).

Inti tista' wkoll tesperjenza tnaqqis fl-għadd tad-demmi (anemija).

Ksur fl-għadam

Numru akbar ta' fratturi fl-għadam deher f'pazjenti, partikolarment fin-nisa li kienu qed jiehu pioglitazone. It-tabib tiegħek se jikkunsidra dan waqt li jikkura d-dijabete tiegħek.

Tfal u adolexxenti

L-użu fit-tfal taħt it-18-il sena mhux rakkomandat.

Mediċini oħra u Paglitaz

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Ġeneralment int se tkun tista' tibqa tiehu mediċini oħra waqt li qed tiġi kkurat b'Paglitaz. Madankollu, ċerti mediċini x'aktarx li jaffettwaw l-ammont ta' zokkor fid-demmi tiegħek:

- gemfibrozil (użati biex ibaxxu l-kolesteroli)
- rifampicin (jintużaw biex jikkuraw it-tuberkulozi u infezzjonijiet oħra)

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk qed tiehu xi wieħed minn dawn. Iz-zokkor fid-demmi tiegħek ser jiġi kkontrollati, u d-doża tiegħek ta' Paglitaz tista' tehtiegħ li tiġi mibdula.

Paglitaz ma' ikel u xorb

Tista' tiehu l-pilloli tiegħek ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Għandek tibla' l-pilloli ma' tazza ilma.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila, jew qed tredra, tahseb li tista tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir biex twaqqaf din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Pioglitazone ma jaffettwax il-hila tiegħek li ssuq jew li thaddem magni, imma hu hsieb jekk ikollok vista anormali.

Paglitaz fih lactose monohydrate

Dan il-mediċina fiha lactose monohydrate Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Paglitaz.

3. KIF Għandek Tiehu Paglitaz

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Pillola wahda ghandha tittiehed darba kuljum. Jekk hemm bżonn, it-tabib tieghek jista' jghidlek tiehu doża differenti.

Jekk taħseb li l-effett tal-Paglitaz huwa dgħajef wisq, kellem lit-tabib tieghek.

Meta Paglitaz jittiehed flimkien ma' mediċini oħra użati għall-kura tad-dijabete (bħal insulina, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide), it-tabib tieghek jghidlek jekk għandekx bżonn tiehu doża inqas tal-mediċini tieghek.

It-tabib tieghek se jitolbok tagħmel testijiet tad-demmm perjodiċi waqt il-kura b'Paglitaz. Dan sabiex jiċċekkja li l-fwied tieghek qed jaħdem kif suppost.

Jekk qed issegwi dieta diabetika, għandek tkompli biha waqt li qed tiehu Paglitaz. Il-piż tieghek għandu jiġi ċċekkjat f'intervalli regolari; jekk il-piż tieghek jiżdied, għid lit-tabib tieghek.

Użu fit tfal u fl-adolesxenti

L-użu fi tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena mhux rakkomandat.

Jekk tiehu Paglitaz aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu wisq pilloli ta' Paglitaz, jew jekk xi hadd iehor jew tifel/tifla jiehdu l-mediċina tieghek, kellem minnufih lill-tabib jew spizjar. Iz-zokkor fid-demmm tieghek jista' jaqa' taht il-livell normali u jista' jiżdied biz-zokkor. Huwa rakkomandat li inti żżomm fuqek xi helu taz-zokkor, helu, gallettini jew meraq tal-frott li fih iz-zokkor.

Jekk tinsa tiehu Paglitaz

Hu pilloli ta' Paglitaz kuljum kif preskritt. Izda jekk tinsa tiehu doża, kompli bid-doża li jmiss kif suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Paglitaz

Paglitaz għandu jintuża kuljum biex jaħdem kif suppost. Jekk tieqaf tiehu Paglitaz, iz-zokkor fid-demmm tieghek jista' jgħola. Kellem lit-tabib tieghek qabel ma twaqqaf dan it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew spizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

B'mod partikolari, xi pazjenti esperjenzaw effetti sekondarji serji li ġejjin:

Insufficjenza tal-qalb kienet esperjenzata b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'10) f'pazjenti li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Is-sintomi huma qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu jew zieda veloċi fil-piż jew nefha lokalizzata (edema). Jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn, speċjalment jekk inti l-fuq mill-età ta' 65, fittex parir mediku minnufih.

Kanċer tal-bużzieqa tal-awrina kienet esperjenzata b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100) f'pazjenti li kienu qed jiedu Paglitaz. Sinjali u sintomijinkludu d-demmm fl-awrina, uġiġ meta tgħaddi l-awrina jew bżonn f'daqqa li tgħaddi l-awrina. Jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn, kellem lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr.

Nefha lokalizzata (edema) kienet ukoll esperjenzata b'mod komuni f'pazjenti li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tieghek minnufih.

Ksur tal-għadam kien irrappurtat b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10) f'nisa li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tieghek minnufih.

Vista mċajpra minhabba nefha (jew fluwidu) fil-part ta' wara tal-ghajn (frekwenza mhix maghrufa) kienet ukoll irrappurtata f'pazjenti li jiehdu Paglitaz. Jekk thoss dawn is-sintomi għall-ewwel darba, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Ukoll, jekk diġa għandek vista mċajpra jew jekk is-sintomi jaqilbu għall-agħar, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Reazzjonijiet allergiċi kienu rrappurtati (frekwenza mhux maghrufa) f'pazjenti li hadu pioglitazone. Jekk ikollok xi reazzjoni allergika serja, inkluż urtikarja u nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, jew gerżuma li tista' tikawża diffikultà fin-nifs jew biex tibla tibqax tiehu din il-medicina u kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Effetti sekondarji oħra li ġew esperjenzati minn uħud mill-pazjenti li jiehdu Paglitaz huma:

komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- infezzjoni respiratorja
- vista mhux normali
- zieda fil-piż
- tirzih

mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- infjammazzjoni tas-sinus (sinusite)
- diffikultà biex torqod (insomnija)

mhux maghrufa (frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-droga disponibbli)

- zieda fl-enzimi tal-fwied
- reazzjonijiet allergiċi

Effetti sekondarji oħra li jmiss ġew esperjenzati minn xi pazjenti meta Paglitaz jittiehed ma' medicini antidijabetiċi oħra huma:

komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni)

- tnaqqis taż-żokkor fid-demm (ipoglicemija)

komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- uġiġh ta' ras
- sturdament
- uġiġh fil-gogi
- impotenza
- uġiġh fid-dahar
- qtugħ ta' nifs
- tnaqqis żgħir fl-ghadd taċ-ċelloli homor tad-demm
- gass

mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- zokkor fl-awrina, proteina fl-awrina
- zieda fl-enzimi
- vertigo
- tghoroq
- ghejja
- zieda fl-aptit

Rappurtar ta' effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Paglitaz

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn htigijiet speċjali ta' hażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Paglitaz

- Is-sustanza attiva hija pioglitazone. Kull pillola fiha 30 mg ta' pioglitazone (bħala hydrochloride).
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, hydroxypropyl cellulose (E463), croscarmellose sodium, u magnesium stearate (E572).

Kif jidher Paglitaz u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli tondi bojod għal kważi bojod bi truf imċanfrin (dijametru ta' 8.0 mm).

Il-pilloli huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 14, 28, 30, 56, 60, 90 u 98 pillola go folji. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

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

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 Farmacêutica, 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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Paglitaz 45 mg pilloli

Pioglitazone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik..

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Paglitaz u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Paglitaz
3. Kif għandek tiehu Paglitaz
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Paglitaz
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Paglitaz u għalxiex jintuza

Paglitaz fih pioglitazone. Huwa medicina antidijabetika użata biex tikkura dijabete mellitus tat-tip 2 (mhux dipendenti mill-insulina) meta metformin ma jkunx xieraq jew ikun naqas li jahdem b'mod adegwat. Din hija d-dijabete li ġeneralment tiżviluppa fi stat adult.

Paglitaz jgħin jikkontrolla l-livell ta' żokkor fid-demm tiegħek meta jkollok dijabete tat-tip 2 billi jgħin lill-ġismek jagħmel użu aħjar mill-insulina li qed jipproduci. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk Paglitaz qed jahdem 3 sa 6 xhur wara li tibda tiehdu.

Paglitaz jista' jintuza waħdu f'pazjenti li ma jistgħux jieħdu metformin, u fejn trattament ma' dieta u eżercizzju naqas milli jikkontrolla z-zokkor fid-demm jew jista' jittiehed flimkien ma' terapiji oħra (bħal metformin, sulphonylurea jew insulina) li naqsu milli jipprovdu kontroll biżżejjed taz-zokkor fid-demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Paglitaz

Tiħux Paglitaz

- jekk inti allergiku għal pioglitazone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek insufficjenza tal-qalb, jew kellek problemi b'insufficjenza tal-qalb fil-passat.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk kellek ketoacidozi diabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li tikkawża telf ta' piż ta' malajr, dardir jew rimettar).
- jekk għandek jew qatt kellek kanċer tal-bużżieqa.
- jekk għandek demm fl-awrina tiegħek li t-tabib tiegħek ma vverifikax.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Paglitaz

- jekk inti żżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu) jew ikollok problemi ta' insufficjenza tal-qalb, b'mod partikulari jekk għandek 'l fuq minn 75 sena. Jekk tiehu medicini anti-infjammatorji li jistgħu wkoll jikkawżaw retenzjoni ta' fluwidu u nefha, inti trid ukoll tgħid lit-tabib tiegħek.
- jekk għandek tip speċjali ta' marda diabetika tal-ġajjn msejja edema makulari (nefha tal-parti

- ta' wara tal-ghajn).
- jekk għandek ċisti fl-ovarji tiegħek (is-sindromu tal-ovarji policistiċi). Jista' jkun hemm possibiltà akbar li inti toħroġ tqila minhabba li jista' jerga jkollok ovulazzjoni meta tiehu Paglitaz. Jekk dan japplika għalik, uża kontraċezzjoni xierqa biex tevita il-possibiltà ta' tqala mhux ippjanata.
- jekk għandek problema bil-fwied jew bil-qalb tiegħek. Qabel ma tibda tiehu Paglitaz kampjun tad-demm jiġi meħud biex jiġi iċċekkjat il-funzjoni tal-fwied tiegħek. Dan il-kontroll jista' jkun ripetut f'intervalli. Xi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 għal żmien twil u b'mard tal-qalb jew aċċessjoni minn qabel li kienu kkurati b'Paglitaz u insulina kellhom żvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb bħal qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu jew żieda f'daqqa fil-piż jew nefha lokalizzata (edima).

Jekk tiehu Paglitaz ma' mediċini oħra għad-dijabete, huwa iktar probabbli li z-zokkor fid-demm tiegħek jista' jaqa' taħt il-livell normali (ipoglicemija).

Inti tista' wkoll tesperjenza tnaqqis fl-ghadd tad-demm (anemija).

Ksur fl-ghadam

Numru akbar ta' fratturi fl-ghadam deher f'pazjenti, partikolarment fin-nisa li kienu qed jiehu pioglitazone. It-tabib tiegħek se jikkunsidra dan waqt li jikkura d-dijabete tiegħek.

Tfal u adolexxenti

L-użu fit-tfal taħt it-18-il sena mhux rakkomandat.

Mediċini oħra u Paglitaz

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Ġeneralment int se tkun tista' tibqa tiehu mediċini oħra waqt li qed tiġi kkurat b'Paglitaz. Madankollu, ċerti mediċini x'aktarx li jaffettwaw l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek:

- gemfibrizol (użati biex ibaxxu l-kolesterol)
- rifampicin (jintużaw biex jikkuraw it-tuberkulozi u infezzjonijiet oħra)

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk qed tiehu xi wiehed minn dawn. Iz-zokkor fid-demm tiegħek ser jiġi kkontrollati, u d-doża tiegħek ta' Paglitaz tista' tehtiegħ li tiġi mibdula.

Paglitaz ma' ikel u xorb

Tista' tiehu l-pilloli tiegħek ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Għandek tibla' l-pilloli ma' tazza ilma.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila, jew qed treda, tahseb li tista tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parit tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir biex twaqqaf din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Pioglitazone ma jaffettwax il-hila tiegħek li ssuq jew li thaddem magni, imma hu hsieb jekk ikollok vista anormali.

Paglitaz fih lactose monohydrate

Dan il-mediċina fiha lactose monohydrate Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Paglitaz.

3. Kif għandek tiehu Paglitaz

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Pillola wahda ghandha tittiehed darba kuljum. Jekk hemm bżonn, it-tabib tieghek jista' jghidlek tiehu doża differenti.

Jekk taħseb li l-effett tal-Paglitaz huwa dgħajef wisq, kellem lit-tabib tieghek.

Meta Paglitaz jittiehed flimkien ma' mediċini oħra użati għall-kura tad-dijabete (bħal insulina, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide), it-tabib tieghek jghidlek jekk għandekx bżonn tiehu doża inqas tal-mediċini tieghek.

It-tabib tieghek se jitolbok tagħmel testijiet tad-demem perjodiċi waqt il-kura b'Paglitaz. Dan sabiex jiċċekkja li l-fwied tieghek qed jaħdem kif suppost.

Jekk qed issegwi dieta diabetika, għandek tkompli biha waqt li qed tiehu Paglitaz. Il-piż tieghek għandu jiġi ċċekkjat f'intervalli regolari; jekk il-piż tieghek jiżdied, għid lit-tabib tieghek.

Użu fit tfal u fl-adolesxenti

L-użu fi tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena mhux rakkomandat.

Jekk tiehu Paglitaz aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu wisq pilloli ta' Paglitaz, jew jekk xi hadd iehor jew tifel/tifla jiehdu l-mediċina tieghek, kellem minnufih lill-tabib jew spizjar. Iz-zokkor fid-demem tieghek jista' jaqa' taht il-livell normali u jista' jiżdied biz-zokkor. Huwa rakkomandat li inti żżomm fuqek xi helu taz-zokkor, helu, gallettini jew meraq tal-frott li fih iz-zokkor.

Jekk tinsa tiehu Paglitaz

Hu pilloli ta' Paglitaz kuljum kif preskritt. Izda jekk tinsa tiehu doża, kompli bid-doża li jmiss kif suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Paglitaz

Paglitaz għandu jintuża kuljum biex jaħdem kif suppost. Jekk tieqaf tiehu Paglitaz, iz-zokkor fid-demem tieghek jista' jgħola. Kellem lit-tabib tieghek qabel ma twaqqaf dan it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew spizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

B'mod partikolari, xi pazjenti esperjenzaw effetti sekondarji serji li ġejjin:

Insufficjenza tal-qalb kienet esperjenzata b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'10 persuni) f'pazjenti li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Is-sintomi huma qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu jew zieda veloċi fil-piż jew nefha lokalizzata (edema). Jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn, speċjalment jekk inti l-fuq mill-età ta' 65, fittex parir mediku minnufih.

Kanċer tal-bużzieqa tal-awrina kienet esperjenzata b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw persuna 1 f'100) f'pazjenti li kienu qed jiedu Paglitaz. Sinjali u sintomijinkludu d-demem fl-awrina, ugiġh meta tgħaddi l-awrina jew bżonn f'daqqa li tgħaddi l-awrina. Jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn, kellem lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr.

Nefha lokalizzata (edema) kienet ukoll esperjenzata b'mod komuni f'pazjenti li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tieghek minnufih.

Ksur tal-għadam kien irrappurtat b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10) f'nisa li jiehdu Paglitaz flimkien mal-insulina. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tieghek minnufih.

Vista mċajpra minhabba nefha (jew fluwidu) fil-part ta' wara tal-ghajn (frekwenza mhix maghrufa) kienet ukoll irrappurtata f'pazjenti li jiehdu Paglitaz. Jekk thoss dawn is-sintomi għall-ewwel darba, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Ukoll, jekk diġa għandek vista mċajpra jew jekk is-sintomi jaqilbu għall-aġar, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Reazzjonijiet allergiċi kienu rrappurtati (frekwenza mhux maghrufa) f'pazjenti li hađu pioglitazone. Jekk ikollok xi reazzjoni allergika serja, inkluż urtikarja u nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, jew gerżuma li tista' tikawża diffikultà fin-nifs jew biex tibla tibqax tiehu din il-medicina u kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Effetti sekondarji oħra li ġew esperjenzati minn uħud mill-pazjenti li jiehdu Paglitaz huma:

komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- infezzjoni respiratorja
- vista mhux normali
- zieda fil-piż
- tirziġ

mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- sinusite
- insonnja

mhux maghrufa (frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-droga disponibbli)

- zieda fl-enzimi tal-fwied
- reazzjonijiet allergiċi

Effetti sekondarji oħra li jmiss ġew esperjenzati minn xi pazjenti meta Paglitaz jittiehed ma' medicini antidiabetiċi oħra huma:

komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'10 persuni)

- tnaqqis taż-żokkor fid-demm (ipoglicemija)

komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- uġiġ ta' ras
- sturdament
- uġiġ fil-gogi
- impotenza
- uġiġ fid-dahar
- qtugħ ta' nifs
- tnaqqis żgħir fl-ghadd taċ-ċelloli ħomor tad-demm
- gass

mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- zokkor fl-awrina, proteina fl-awrina
- zieda fl-enzimi
- vertigo
- tghoroq
- ghejja
- zieda fl-aptit

Rappurtar ta' effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen paglitaz

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn htigijiet speċjali ta' hażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Paglitaz

- Is-sustanza attiva hija pioglitazone. Kull pillola fiha 45 mg ta' pioglitazone (bħala hydrochloride).
- Is-sustanzi l-ohra huma lactose monohydrate, hydroxypropyl cellulose (E463), croscarmellose sodium, u magnesium stearate (E572).

Kif jidher Paglitaz u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli tondi bojod għal kważi bojod bi truf imċanfrin u li fuqhom hemm intaljat "45" fuq naħa waħda (dijametru ta' 10.0 mm).

Il-pilloli huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 14, 28, 30, 56, 60, 90 u 98 pillola go folji. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

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

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 Farmacêutica, 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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>