

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paglitaz 15 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 88,83 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do prawie białych, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami i z oznakowaniem „15” po jednej stronie tabletki (średnica 7,0 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pioglitazon wskazany jest jako lek drugiego lub trzeciego rzutu leczenia cukrzycy typu 2. jak opisano poniżej:

w monoterapii

- u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej, i u których nie można stosować metforminy, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.

w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy,
- pochodną sulfonilomocznika, tylko u dorosłych pacjentów z nietolerancją metforminy lub u których metformina jest przeciwwskazana; u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek sulfonilomocznika.

w trzylekowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą) u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej.
- Pioglitazon jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z insuliną w cukrzycy typu 2. u dorosłych pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą insuliny, którzy nie mogą stosować metforminy w związku z przeciwwskazaniami lub nietolerancją (patrz punkt 4.4).

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesiącach w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA1c). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi, leczenie pioglitazonem należy przerwać. Ze względu na potencjalne ryzyko związane z przedłużonym leczeniem w trakcie kolejnych rutynowych wizyt,

lekarze przepisujący lek powinni oceniać, czy leczenie pioglitazonem nadal jest korzystne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie pioglitazonem można rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę.

W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u pacjenta wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny.

Szczególna populacja

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać, szczególnie w sytuacji gdy pioglitazon jest stosowany w skojarzeniu z insuliną (patrz punkt 4.4 Retencja płynów i niewydolność serca).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 4 ml/min) (patrz punkt 5.2). Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów dializowanych, dlatego nie należy stosować pioglitazonu u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować pioglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pioglitazonu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Pioglitazon w postaci tabletek należy przyjmować raz na dobę w czasie posiłku lub między posiłkami. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Pioglitazon jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z występującą obecnie lub w wywiadzie niewydolnością serca (stopień I-IV wg klasyfikacji NYHA)
- z zaburzoną czynnością wątroby
- z kwasicą ketonową
- z rakiem pęcherza moczowego występującym aktualnie lub rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie
- z niezbadanym krwimoczem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Retencja płynów i niewydolność serca

Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów, u których występuje przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (np. wcześniejszy zawał serca lub objawowa choroba niedokrwienna serca lub pacjenci w podeszłym wieku), lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową, nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała lub obrzęk. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, lub z niewydolnością serca w wywiadzie. Podczas stosowania pioglitazonu w leczeniu skojarzonym z insuliną, u pacjentów należy obserwować występowanie przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca, zwiększenia masy ciała i obrzęków. Ponieważ insulina i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych i niewydolności serca u pacjentów stosujących jednocześnie pioglitazon i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego należy przerwać leczenie pioglitazonem.

Badanie oceniające wpływ pioglitazonu na układ sercowo-naczyniowy przeprowadzono z udziałem pacjentów w wieku poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2. i z współistniejącą makroangiopatią. Pacjenci otrzymywali pioglitazon lub placebo jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy lub choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Badanie wykazało zwiększenie obserwowanych przypadków niewydolności serca, jednak nie prowadziło to do zwiększenia śmiertelności podczas tego badania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważać z ostrożnością leczenie skojarzone z insuliną ze względu na podwyższone ryzyko ciężkiej niewydolności serca.

Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Rak pęcherza moczowego

W metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych stwierdzano przypadki raka pęcherza znacznie częściej w grupach otrzymujących pioglitazon (19 przypadków u 12506 pacjentów, 0,15%) niż w grupach kontrolnych (7 przypadków u 10212 pacjentów, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Po wyłączeniu z badania pacjentów, którzy przyjmowali badany lek krócej niż przez rok, gdy rozpoznano u nich raka pęcherza moczowego, odnotowano 7 przypadków (0,06%) raka pęcherza moczowego w grupach przyjmujących pioglitazon i 2 przypadki (0,02%) w grupach kontrolnych. Dostępne dane epidemiologiczne także sugerują niewielki wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego u pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, w szczególności u pacjentów leczonych przez dłuższy czas i otrzymujących największe dawki całkowite. Nie można wykluczyć ewentualnego ryzyka w przypadku terapii krótkotrwałej.

Czynniki ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego należy ocenić przed wdrożeniem leczenia pioglitazonem (do czynników ryzyka należy wiek, palenie w przeszłości, narażenie na niektóre czynniki zawodowe lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejsza radioterapia na obszar miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy zbadać każdy przypadek krwiomoczu.

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem, jeżeli w trakcie leczenia wystąpi krwimocz lub inne objawy, jak np. dyzuria lub nietrzymanie moczu.

Monitorowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży rzadko zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Dlatego, zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych pioglitazonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia pioglitazonem u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność ALAT >2,5 raza większa od górnej granicy wartości prawidłowych) lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby.

Po rozpoczęciu stosowania pioglitazonu zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych na podstawie oceny klinicznej. Jeżeli podczas leczenia pioglitazonem aktywność ALAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica wartości prawidłowych, należy jak najszybciej powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy przerwać stosowanie leku, jeżeli aktywność ALAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica wartości prawidłowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję o kontynuacji leczenia pioglitazonem, przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczki, należy przerwać stosowanie produktu medycznego.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pioglitazonu stwierdzono uzależnione od dawki zwiększenie masy ciała pacjentów, co może wynikać z kumulacji tłuszczu, a w niektórych przypadkach towarzyszy zatrzymaniu płynów. W niektórych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy kontrolować masę ciała. Kontrola spożywanych posiłków jest elementem leczenia cukrzycy. Pacjentom należy zalecić ściśle przestrzeganie diety o kontrolowanej wartości kalorycznej.

Parametry hematologiczne

Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względny spadek o 4%) i hematokrytu (względny spadek o 4,1%), odpowiadające hemodylucji. W klinicznych badaniach porównawczych pioglitazonu podobne zmiany w obrazie krwi obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (hemoglobina – spadek względny o 3-4%, hematokryt – względny spadek o 3,6-4,1%), oraz w mniejszym stopniu u pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika i insulinę (hemoglobina – względny spadek o 1-2%, hematokryt – względny spadek o 1-3,2%).

Hipoglikemia

W wyniku zwiększenia wrażliwości na insulinę pacjenci otrzymujący pioglitazon w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch lub trzech leków doustnych, wśród których jest pochodna sulfonilomocznika lub w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch leków, wśród których jest insulina, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii związanej z dawką tego leku i może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również pioglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek

między przyjmowaniem pioglitazonu i obrzękiem płamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk płamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Inne

W zbiorczej analizie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby podczas leczenia trwającego do 3,5 roku z udziałem ponad 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym obserwowano zwiększoną częstość występowania złamań kości u kobiet.

Złamania obserwowano u 2,6% kobiet przyjmujących pioglitazon w porównaniu do 1,7% kobiet przyjmujących lek porównawczy. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do pacjentów leczonych lekiem porównawczym (1,5%).

Obliczona częstość złamań wynosiła 1,9 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych pioglitazonem i 1,1 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowane u pacjentek w tym zbiorze danych dotyczących pioglitazonu, wynosi zatem 0,8 złamania na 100 pacjentolat stosowania.

Podczas trwającego 3,5 roku badania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%; 1 złamanie na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%; 0,5 złamania na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (2,1%).

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują podobne ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn i u kobiet.

W długotrwałym leczeniu pioglitazonem należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Ponieważ pioglitazon wspomaga działanie insuliny, stosowanie leku u pacjentek z zespołem policystycznych jajników może spowodować wznowienie owulacji. U tych pacjentek istnieje możliwość zajścia w ciążę. Należy poinformować pacjentki o możliwości zajścia w ciążę. Pacjentki pragnące zajść w ciążę oraz te, które zaszły w ciążę, powinny przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.6).

Pioglitazon należy stosować ostrożnie, jeżeli jednocześnie przyjmowane są leki hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu (w zakresie zalecanego dawkowania) lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5).

Pioglitaz w tabletkach zawiera laktozę jednowodną, w związku z czym nie powinien być podawany pacjentom, u których występują rzadkie zaburzenia dziedziczne w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru Lappa lub złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Jednoczesne stosowanie pioglitazonu i leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika, przypuszczalnie nie wpływa na farmakokinetykę pochodnych sulfonilomocznika. Badania u ludzi, nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450: 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach in vitro nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi

środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, lekami blokującymi kanał wapniowy i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie AUC (pola powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Oznacza to, że w takim przypadku istnieje możliwość nasilenia się objawów niepożądanych pioglitazonu, w zależności od zastosowanej dawki. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie AUC pioglitazonu o 54%. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny, konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pioglitazonu u kobiet w ciąży. W badaniach pioglitazonu na zwierzętach, stwierdzono hamowanie wzrostu płodu. Można to tłumaczyć działaniem pioglitazonu powodującym zmniejszenie występującej u matek hiperinsulinemii oraz pojawiającej się w ciąży zwiększonej insulinooporności, co w konsekwencji zmniejszało dostępność substratów metabolicznych koniecznych do wzrostu płodu. Znaczenie takiego mechanizmu działania u ludzi nie jest jasne i dlatego pioglitazonu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienia piersią

Wykazano obecność pioglitazonu w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy pioglitazon przenika do mleka kobiet. Z tego powodu nie należy podawać leku kobietom karmiącym piersią.

Płodność

W badaniach płodności zwierząt nie stwierdzono wpływu na wskaźnik kopulacji, zapłodnienia czy płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pioglitazon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci, którzy doświadczyli zaburzeń wzroku powinni być ostrożni kiedy prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano działania niepożądane u pacjentów przyjmujących pioglitazon zgłaszane z większą częstością (> 0,5%) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo oraz występujące częściej niż w pojedynczych przypadkach podczas badań z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane podano zgodnie z terminologią przyjętą przez MedDRA, klasyfikując je według układów narządowych i częstości występowania. Częstość występowania definiowano następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup definiowanych według częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione od najcięższego do najłagodniejszego.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono-terapia	Leczenie skojarzone			
		z metforminą	z pochodnymi sulfonilomocznika	z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika	z insuliną
Zakażenia i infestacja					
zakażenia górnych dróg oddechowych	często	często	często	często	często
zapalenie oskrzeli					często
zapalenie zatok	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
niedokrwistość		często			
Zaburzenia układu immunologicznego					
nadwrażliwość i reakcje uczuleniowe ¹	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
hipoglikemia			niezbyt często	bardzo często	często
wzmoczone łaknienie			niezbyt często		
Zaburzenia układu nerwowego					
hipoestezja	często	często	często	często	często
bóle głowy		często	niezbyt często		
zawroty głowy			często		
bezsenna	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia oka					
zaburzenia wzroku ²	często	często	niezbyt często		

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono- terapia	Leczenie skojarzone			
		z metfor- miną	z pocho- dnymi sulfonylo- mocznika	z metfor- miną i pocho- dnymi sulfonylo- mocznika	z insuliną
obrzęk płamki ³	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy			niezbyt często		
Zaburzenia serca					
niewydolność serca ⁴					często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
rak pęcherza moczowego	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność					często
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe					
wzdęcia		niezbyt często	często		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
potliwość			niezbyt często		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej					
złamanie kości ⁵	często	często	często	często	często
ból stawów		często		często	często
ból pleców					często

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono-terapia	Leczenie skojarzone			
		z metfor-miną	z pocho-dnymi sulfonylo-mocznika	z metfor-miną i pocho-dnymi sulfonylo-mocznika	z insuliną
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
krwimocz		często			
cukromocz			niezbyt często		
białkomocz			niezbyt często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji		często			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
obrzęk					bardzo często
znużenie			niezbyt często		
Badania diagnostyczne					
zwiększenie masy ciała ⁶	często	często	często	często	często
wzrost fosfokinazy kreatynowej w krwi				często	
zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej			niezbyt często		
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ⁷	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

¹ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości u pacjentów stosujących pioglitazon. Reakcje te obejmowały: anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę.

² Zaburzenia wzroku zgłaszano zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków hipoglikemizujących, objawy te są związane ze zmianami stężenia glukozy we krwi wywołującymi przemijające obrzmienie i zmiany współczynnika załamania światła przez soczewkę oka.

³ W badaniach klinicznych obrzęki zgłaszano u 6-9% pacjentów leczonych pioglitazonem przez rok. Częstość występowania obrzęków w grupach porównawczych (pochodne sulfonilomocznika, metformina) wynosiła 2-5%. Obrzęki miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie było konieczne przerwanie leczenia.

⁴ W kontrolowanych badaniach klinicznych przypadki niewydolności serca zgłaszano z taką samą częstością u pacjentów stosujących pioglitazon jak w grupach pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Ich liczba zwiększyła się jednak, gdy stosowano pioglitazon w leczeniu skojarzonym z insuliną. Wyniki badania - w którym dodano pioglitazon do leczenia insuliną - z udziałem pacjentów z współistniejącą poważną makroangiopatią, wykazały że częstość występowania poważnej niewydolności serca była o 1,6 % większa w grupie otrzymującej pioglitazon niż w grupie otrzymującej placebo. Nie prowadziło to jednak do zwiększenia śmiertelności podczas badania. W badaniu tym u pacjentów otrzymujących pioglitazon i insulinę większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca obserwowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (9,7% w porównaniu do 4,0%). U pacjentów otrzymujących insulinę bez pioglitazonu częstość występowania niewydolności serca wynosiła 8,2% u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do 4,0% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Po wprowadzaniu leku do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności serca u osób leczonych pioglitazonem. Częściej zgłaszano je, gdy pioglitazon był stosowany w skojarzeniu z insuliną lub u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie.

⁵ Przeprowadzono zbiorczą analizę zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym do 3,5 roku. Większy odsetek złamań obserwowano u kobiet przyjmujących pioglitazon (2,6%) w porównaniu do kobiet przyjmujących lek porównawczy (1,7%). Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (1,5%). Podczas trwającego 3,5 roku badania PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano wzrostu częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do leku porównawczego (2,1%).

⁶ W kontrolowanych badaniach porównawczych średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących pioglitazon w monoterapii po roku wynosiło 2-3 kg. Podobne zwiększenie masy ciała obserwowano w grupie porównawczej, w której stosowano lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika. W badaniach schematów leczenia skojarzonego, dołączenie pioglitazonu u osoby stosującej wcześniej metforminę powodowało zwiększenie masy ciała średnio o 1,5 kg w ciągu roku, a dołączenie pioglitazonu u osoby leczonej wcześniej lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika powodowało średnie zwiększenie masy ciała o 2,8 kg w ciągu roku. W grupach porównawczych dołączenie leku z grupy pochodnych sulfonilomocznika u osoby stosującej wcześniej metforminę powodowało średnie zwiększenie masy ciała o 1,3 kg, natomiast dołączenie metforminy u osoby stosującej wcześniej lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika powodowało zmniejszenie masy ciała średnio o 1,0 kg.

⁷ W badaniach klinicznych częstość występowania aktywności ALAT powyżej trzykrotnej górnej granicy wartości prawidłowych była taka sama jak w grupie placebo, ale mniejsza niż w grupach porównawczych, w których stosowano metforminę lub lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika. Średnia aktywność enzymów wątrobowych zmniejszała się podczas stosowania pioglitazonu. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności hepatocytów. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śmiertelne, jednak związek przyczynowy ze stosowaniem leku nie został ustalony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach klinicznych, pacjenci przyjmowali pioglitazon w dawce większej niż maksymalna zalecana dawka dobową, tj. 45 mg. Przyjmowanie najwyższej zgłoszonej dawki: 120 mg na dobę przez cztery dni, a następnie 180 mg na dobę przez siedem dni, nie wiązało się z żadnymi objawami. Podczas stosowania leku w jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić hipoglikemia.

Postępowanie przy przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania leku należy zastosować leczenie objawowe i postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, wył. insulinę; kod ATC: A10BG03.

Mechanizm działania

Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksysomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2. uzyskuje się lepsze wyrównanie glikemii na czczo i po posiłkach. Lepsze wyrównanie glikemii jest związane ze zmniejszeniem stężenia insuliny w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aby oszacować czas, po którym można stwierdzić, że leczenie nie powiodło się ($HbA_{1c} \geq 8.0\%$ po pierwszych sześciu miesiącach terapii), badanie kliniczne pioglitazonu w porównaniu z gliklazydem w monoterapii przedłużono do dwóch lat. Analiza Kaplana-Meiera wykazała krótszy czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia pacjentów leczonych gliklazydem w porównaniu z pacjentami leczonymi pioglitazonem. Po upływie dwóch lat wyrównanie glikemii utrzymano (określonej jako $HbA_{1c} < 8.0\%$) u 69% pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z 50% pacjentów leczonych gliklazydem. W dwuletnim badaniu porównującym pioglitazon z gliklazydem w skojarzeniu z metforminą, wyrównanie glikemii - mierzone jako przeciętna zmiana HbA_{1c} w porównaniu ze stanem wyjściowym - po upływie roku było podobne w obu grupach pacjentów. Stopień pogarszania się HbA_{1c} w drugim roku badania był mniejszy w grupie pioglitazonu w porównaniu z grupą gliklazydu.

W badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo pacjenci z niedostatecznie kontrolowaną glikemią, pomimo trzymiesięcznego okresu optymalizacji insuliny, zostali losowo

przydzieleni do grupy otrzymującej pioglitazon lub placebo przez okres 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących pioglitazon nastąpiło zmniejszenie stężenia HbA_{1c} średnio o 0,45% w porównaniu do pacjentów kontynuujących stosowanie insuliny w monoterapii, oraz zmniejszenie dawki insuliny w grupie leczonej pioglitazonem.

Analiza metodą HOMA pokazuje, że pioglitazon poprawia czynność komórek beta oraz zwiększa wrażliwość komórek na insulinę. Badania kliniczne trwające dwa lata wykazały utrzymywanie się tego działania.

W badaniach klinicznych trwających jeden rok pioglitazon konsekwentnie wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie stosunku albumin do kreatyniny w porównaniu ze stanem wyjściowym. Działanie pioglitazonu (45 mg w monoterapii, w porównaniu z placebo) oceniano w 18-tygodniowym badaniu obejmującym niewielką liczbę pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie leku powodowało istotne zwiększenie masy ciała. Obserwowano istotne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w innych okolicach. Podobnym zmianom rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w czasie przyjmowania pioglitazonu towarzyszyło zwiększenie wrażliwości na insulinę. W większości badań klinicznych u pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zmniejszenie całkowitego stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo; obserwowano niewielkie, lecz klinicznie nieistotne zwiększenie stężenia cholesterolu LDL.

W badaniach klinicznych trwających maksymalnie dwa lata, pioglitazon zmniejszał całkowite stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo, metforminą albo gliklazidem. Pioglitazon nie powodował statystycznie istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z placebo, zaś w porównaniu z metforminą i gliklazidem obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniu trwającym 20 tygodni pioglitazon zmniejszał stężenie triglicerydów na czczo. Ponadto, dzięki oddziaływaniu na wchłonięte, jak również syntetyzowane przez wątrobę triglicerydy, zmniejszał nadmiar triglicerydów we krwi po posiłku. To działanie przebiegało niezależnie od oddziaływania pioglitazonu na glikemię i było statystycznie istotne w odróżnieniu od glibenklamidu.

W badaniu PROactive oceniającym wpływ leku na układ działania sercowo-naczyniowego 5238 pacjentów z cukrzycą typu 2. i współistniejącą poważną makroangiopatią, przydzielono losowo do dwóch grup przyjmujących pioglitazon lub placebo - jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy i choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 62 lata; średni okres trwania cukrzycy wynosił 9,5 roku. Mniej więcej jedna trzecia pacjentów otrzymywała insulinę w leczeniu skojarzonym z metforminą i(lub) preparatami sulfonilomocznika. Kryteriami włączenia do badania było występowanie jednej lub kilku następujących chorób: zawał serca, udar, przezskórna angioplastyka wieńcowa lub pomost żylny aortalno-wieńcowy, ostry zespół wieńcowy, choroba niedokrwienna serca lub choroba tętnic obwodowych. Niemal u połowy pacjentów wystąpił wcześniej zawał mięśnia sercowego, a u około 20% wystąpił udar. Mniej więcej połowa pacjentów spełniała przynajmniej dwa kryteria włączenia do badania w związku z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Niemal wszyscy pacjenci (95%) otrzymywali leki działające na układ sercowo-naczyniowy (leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny - II, leki blokujące kanały wapniowe, azotany, diuretyki, aspirynę, statyny, fibraty).

Badanie nie przyniosło spodziewanych wyników w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, który uwzględniał wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, poważną amputację kończyn, rewaskularyzację wieńcową i rewaskularyzację kończyn dolnych. Wyniki jego sugerują, jednak że nie ma obaw odnośnie długookresowych chorób sercowo-naczyniowych w związku ze stosowaniem pioglitazonu. Jednak częstość występowania obrzęków, zwiększenia masy ciała i niewydolności serca się zwiększyła. Nie zaobserwowano wzrostu śmiertelności w związku z niewydolnością serca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań pioglitazonu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2. Patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pioglitazon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie niezmienionego pioglitazonu w osoczu występuje zazwyczaj po 2 godzinach po podaniu leku. Obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia leku w osoczu po zastosowaniu dawki od 2 mg do 60 mg. Stan równowagi dynamicznej jest osiągany po 4-7 dniach podawania leku. Wielokrotne podanie pioglitazonu nie prowadzi do kumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie. Wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Całkowita biodostępność wynosi ponad 80%.

Dystrybucja

Przybliżona objętość dystrybucji pioglitazonu u ludzi wynosi 0,25 l/kg mc. Pioglitazon i wszystkie jego czynne metabolity są w bardzo dużym stopniu (>99%) związane z białkami osocza.

Biotransformacja

Pioglitazon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, gdzie alifatyczne grupy metylenowe ulegają hydroksylacji. W reakcji uczestniczy głównie izoenzym 2C8 cytochromu P450, chociaż w mniejszym stopniu mogą w niej także brać udział inne izoenzymy. Trzy metabolity z sześciu wykrytych metabolitów (M-II, M-III i M-IV) są aktywne. Biorąc pod uwagę działanie, stężenia i stopień wiązania z białkami, pioglitazon i jego metabolit M-III w równym stopniu odpowiadają za działanie farmakologiczne. Określone w ten sam sposób działanie metabolitu M-IV jest około trzy razy silniejsze niż pioglitazonu, natomiast działanie metabolitu M-II jest minimalne. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby pioglitazon hamował którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie stwierdzono, aby u ludzi występowała indukcja głównych ulegających indukcji izoenzymów cytochromu P450, tj. 1A, 2C8/9 i 3A4.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne digoksyny, warfaryny, fenprokumonu i metforminy. Wykazano, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) lub ryfampicyny (leku indukującego cytochrom P450 2C8) może, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenie pioglitazonu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wydalenie

U ludzi po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem pioglitazonu, aktywność wydalonego znacznika wykrywano głównie w kale (55%), a w mniejszym stopniu w moczu (45%). U zwierząt zarówno w kale jak i w moczu można wykryć tylko niewielkie ilości niezmienionego pioglitazonu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji niezmetabolizowanego pioglitazonu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 6 godzin, a okres półtrwania wszystkich czynnych metabolitów wynosi od 16 do 23 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych leku w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i u młodszych osób.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w osoczu jest mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lecz klirens substancji macierzystej po podaniu doustnym jest podobny. Z tego powodu stężenie wolnego (niezwiązanego) pioglitazonu nie zmienia się.

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowite stężenie pioglitazonu w osoczu nie zmienia się, lecz wzrasta objętość dystrybucji leku. Powoduje to zmniejszenie wewnętrznego klirensu pioglitazonu ze wzrostem niezwiązanej frakcji leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu pioglitazonu myszom, szczurom, psom i małpom obserwowano stałe zwiększenie objętości osocza z hemodylucją, niedokrwistość i odwracalny przerost odśrodkowy serca. Stwierdzano także zwiększone odkładanie się tłuszczu i nacieki tłuszczowe. Opisane zmiany wykrywano u różnych gatunków, gdy stężenia leku były do 4 razy mniejsze od stężeń uzyskiwanych u pacjentów podczas leczenia lub równe tym stężeniom. W badaniach na zwierzętach obserwowano zahamowanie wzrostu płodu. To działanie można było przypisać hamującemu działaniu pioglitazonu na hiperinsulinemię u samic oraz na zwiększoną w czasie ciąży oporność na insulinę, co prowadziło do zmniejszonej dostępności substratów metabolicznych dla rozwijającego się płodu.

Badania genotoksyczności, obejmujące zestaw różnorodnych testów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie wykryły genotoksycznego działania pioglitazonu. U szczurów otrzymujących pioglitazon przez okres do 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania rozrostu nabłonka pęcherza moczowego (u samców i samic) i nowotworów wywodzących się z nabłonka pęcherza moczowego (u samców).

Tworzenie się i obecność kamieni moczowych u samca szczura oraz następujące w wyniku tego podrażnienie i rozrost nabłonka pęcherza moczowego, było postulowane jako mechanistyczna podstawa do obserwacji odpowiedzi rakotwórczej. 24-miesięczne mechanistyczne badania na samcach szczurów dowiodły, że przyjmowanie pioglitazonu prowadziło do zwiększenia częstości występowania zmian rozrostowych w pęcherzu moczowym. Zakwaszenie pokarmem znacząco zmniejszało częstość występowania guzów nowotworowych, ale nie znosiło incydentu ich wystąpienia. Obecność mikrokryształów zaostriżała odpowiedź rozrostową, ale nie rozpatrywano jej jako głównej przyczyny zmian rozrostowych. Znaczenie dla ludzi wniosków o działaniu rakotwórczym leku u samca szczura, nie może być wykluczone.

U samców i samic myszy lek nie indukował powstania guzów. U psów i małp, którym podawano pioglitazon przez okres do 12 miesięcy, nie obserwowano rozrostu ściany pęcherza moczowego.

W modelu zwierzęcym rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. familial adenomatous polyposis-FAP) leczenie dwoma innymi lekami z grupy tiazolidynodionów prowadziło do zwiększenia liczby guzów w okrężnicy. Znaczenie tych danych nie jest ustalone.

Ocena ryzyka dla środowiska: z wyniku badań klinicznych stosowania pioglitazonu nie przewiduje się wpływu na środowisko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian (E 572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/11/721/001

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

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

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

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

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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/3/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paglitaz 30 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 176,46 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do prawie białych, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami (średnica 8,0 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pioglitazon wskazany jest jako lek drugiego lub trzeciego rzutu leczenia cukrzycy typu 2. jak opisano poniżej:

w monoterapii

- u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej, i u których nie można stosować metforminy, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.

w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy,
- pochodną sulfonilomocznika, tylko u dorosłych pacjentów z nietolerancją metforminy lub u których metformina jest przeciwwskazana; u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek sulfonilomocznika.

w trzylekowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą) u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej.
- Pioglitazon jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z insuliną w cukrzycy typu 2. u dorosłych pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą insuliny, którzy nie mogą stosować metforminy w związku z przeciwwskazaniami lub nietolerancją (patrz punkt 4.4).

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesiącach w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA_{1c}). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi, leczenie pioglitazonem należy przerwać. Ze względu na potencjalne ryzyko związane z przedłużonym leczeniem w trakcie kolejnych rutynowych wizyt,

lekarze przepisujący lek powinni oceniać, czy leczenie pioglitazonem nadal jest korzystne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie pioglitazonem można rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę.

W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u pacjenta wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny.

Szczególna populacja

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać, szczególnie w sytuacji gdy pioglitazon jest stosowany w skojarzeniu z insuliną (patrz punkt 4.4 Retencja płynów i niewydolność serca).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 4 ml/min) (patrz punkt 5.2). Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów dializowanych, dlatego nie należy stosować pioglitazonu u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować pioglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pioglitazonu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Pioglitazon w postaci tabletek należy przyjmować raz na dobę w czasie posiłku lub między posiłkami. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Pioglitazon jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z występującą obecnie lub w wywiadzie niewydolnością serca (stopień I-IV wg klasyfikacji NYHA)
- z zaburzoną czynnością wątroby
- z kwasicą ketonową
- z rakiem pęcherza moczowego występującym aktualnie lub rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie
- z niezbadanym krwimoczem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Retencja płynów i niewydolność serca

Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów, u których występuje przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (np. wcześniejszy zawał serca lub objawowa choroba niedokrwienna serca lub pacjenci w podeszłym wieku), lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową, nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała lub obrzęk. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, lub z niewydolnością serca w wywiadzie. Podczas stosowania pioglitazonu w leczeniu skojarzonym z insuliną, u pacjentów należy obserwować występowanie przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca, zwiększenia masy ciała i obrzęków. Ponieważ insulina i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych i niewydolności serca u pacjentów stosujących jednocześnie pioglitazon i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego należy przerwać leczenie pioglitazonem.

Badanie oceniające wpływ pioglitazonu na układ sercowo-naczyniowy przeprowadzono z udziałem pacjentów w wieku poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2. i z współistniejącą makroangiopatią. Pacjenci otrzymywali pioglitazon lub placebo jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy lub choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Badanie wykazało zwiększenie obserwowanych przypadków niewydolności serca, jednak nie prowadziło to do zwiększenia śmiertelności podczas tego badania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważać z ostrożnością leczenie skojarzone z insuliną ze względu na podwyższone ryzyko ciężkiej niewydolności serca.

Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Rak pęcherza moczowego

W metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych stwierdzano przypadki raka pęcherza znacznie częściej w grupach otrzymujących pioglitazon (19 przypadków u 12506 pacjentów, 0,15%) niż w grupach kontrolnych (7 przypadków u 10212 pacjentów, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Po wyłączeniu z badania pacjentów, którzy przyjmowali badany lek krócej niż przez rok, gdy rozpoznano u nich raka pęcherza moczowego, odnotowano 7 przypadków (0,06%) raka pęcherza moczowego w grupach przyjmujących pioglitazon i 2 przypadki (0,02%) w grupach kontrolnych. Dostępne dane epidemiologiczne także sugerują niewielki wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego u pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, w szczególności u pacjentów leczonych przez dłuższy czas i otrzymujących największe dawki całkowite. Nie można wykluczyć ewentualnego ryzyka w przypadku terapii krótkotrwałej.

Czynniki ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego należy ocenić przed wdrożeniem leczenia pioglitazonem (do czynników ryzyka należy wiek, palenie w przeszłości, narażenie na niektóre czynniki zawodowe lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejsza radioterapia na obszar miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy zbadać każdy przypadek krwiomoczu.

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem, jeżeli w trakcie leczenia wystąpi krwimocz lub inne objawy, jak np. dyzuria lub nietrzymanie moczu.

Monitorowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży rzadko zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Dlatego, zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych pioglitazonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia pioglitazonem u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność ALAT >2,5 raza większa od górnej granicy wartości prawidłowych) lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby.

Po rozpoczęciu stosowania pioglitazonu zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych na podstawie oceny klinicznej. Jeżeli podczas leczenia pioglitazonem aktywność ALAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica wartości prawidłowych, należy jak najszybciej powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy przerwać stosowanie leku, jeżeli aktywność ALAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica wartości prawidłowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję o kontynuacji leczenia pioglitazonem, przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczki, należy przerwać stosowanie produktu medycznego.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pioglitazonu stwierdzono uzależnione od dawki zwiększenie masy ciała pacjentów, co może wynikać z kumulacji tłuszczu, a w niektórych przypadkach towarzyszy zatrzymaniu płynów. W niektórych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy kontrolować masę ciała. Kontrola spożywanych posiłków jest elementem leczenia cukrzycy. Pacjentom należy zalecić ściśle przestrzeganie diety o kontrolowanej wartości kalorycznej.

Parametry hematologiczne

Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względny spadek o 4%) i hematokrytu (względny spadek o 4,1%), odpowiadające hemodylucji. W klinicznych badaniach porównawczych pioglitazonu podobne zmiany w obrazie krwi obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (hemoglobina – spadek względny o 3-4%, hematokryt – względny spadek o 3,6-4,1%), oraz w mniejszym stopniu u pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika i insulinę (hemoglobina – względny spadek o 1-2%, hematokryt – względny spadek o 1-3,2%).

Hipoglikemia

W wyniku zwiększenia wrażliwości na insulinę pacjenci otrzymujący pioglitazon w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch lub trzech leków doustnych, wśród których jest pochodna sulfonilomocznika lub w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch leków, wśród których jest insulina, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii związanej z dawką tego leku i może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również pioglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek

między przyjmowaniem pioglitazonu i obrzękiem plamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk plamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Inne

W zbiorczej analizie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby podczas leczenia trwającego do 3,5 roku z udziałem ponad 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym obserwowano zwiększoną częstość występowania złamań kości u kobiet.

Złamania obserwowano u 2,6% kobiet przyjmujących pioglitazon w porównaniu do 1,7% kobiet przyjmujących lek porównawczy. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do pacjentów leczonych lekiem porównawczym (1,5%).

Obliczona częstość złamań wynosiła 1,9 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych pioglitazonem i 1,1 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowane u pacjentek w tym zbiorze danych dotyczących pioglitazonu, wynosi zatem 0,8 złamania na 100 pacjentolat stosowania.

Podczas trwającego 3,5 roku badania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%; 1 złamanie na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%; 0,5 złamania na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (2,1%).

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują podobne ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn i u kobiet.

W długotrwałym leczeniu pioglitazonem należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Ponieważ pioglitazon wspomaga działanie insuliny, stosowanie leku u pacjentek z zespołem policystycznych jajników może spowodować wznowienie owulacji. U tych pacjentek istnieje możliwość zajścia w ciążę. Należy poinformować pacjentki o możliwości zajścia w ciążę. Pacjentki pragnące zajść w ciążę oraz te, które zaszły w ciążę, powinny przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.6).

Pioglitazon należy stosować ostrożnie, jeżeli jednocześnie przyjmowane są leki hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu (w zakresie zalecanego dawkowania) lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5).

Pioglitaz w tabletkach zawiera laktozę jednowodną, w związku z czym nie powinien być podawany pacjentom, u których występują rzadkie zaburzenia dziedziczne w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru Lappa lub złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Jednoczesne stosowanie pioglitazonu i leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika, przypuszczalnie nie wpływa na farmakokinetykę pochodnych sulfonilomocznika. Badania u ludzi, nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450: 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach in vitro nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi

środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, lekami blokującymi kanał wapniowy i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie AUC (pola powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Oznacza to, że w takim przypadku istnieje możliwość nasilenia się objawów niepożądanych pioglitazonu, w zależności od zastosowanej dawki. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie AUC pioglitazonu o 54%. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny, konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pioglitazonu u kobiet w ciąży. W badaniach pioglitazonu na zwierzętach, stwierdzono hamowanie wzrostu płodu. Można to tłumaczyć działaniem pioglitazonu powodującym zmniejszenie występującej u matek hiperinsulinemii oraz pojawiającej się w ciąży zwiększonej insulinooporności, co w konsekwencji zmniejszało dostępność substratów metabolicznych koniecznych do wzrostu płodu. Znaczenie takiego mechanizmu działania u ludzi nie jest jasne i dlatego pioglitazonu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienia piersią

Wykazano obecność pioglitazonu w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy pioglitazon przenika do mleka kobiet. Z tego powodu nie należy podawać leku kobietom karmiącym piersią.

Płodność

W badaniach płodności zwierząt nie stwierdzono wpływu na wskaźnik kopulacji, zapłodnienia czy płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pioglitazon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci, którzy doświadczyli zaburzeń wzroku powinni być ostrożni kiedy prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano działania niepożądane u pacjentów przyjmujących pioglitazon zgłaszane z większą częstością (> 0,5%) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo oraz występujące częściej niż w pojedynczych przypadkach podczas badań z podwójnie ślełą próbą. Działania niepożądane podano zgodnie z terminologią przyjętą przez MedDRA, klasyfikując je według układów narządowych i częstości występowania. Częstość występowania definiowano następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup definiowanych według częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione od najcięższego do najłagodniejszego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono-terapia	Leczenie skojarzone			
		z metforminą	z pochodnymi sulfonilomocznika	z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika	z insuliną
Zakażenia i infestacja					
zakażenia górnych dróg oddechowych	często	często	często	często	często
zapalenie oskrzeli					często
zapalenie zatok	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
niedokrwistość		często			
Zaburzenia układu immunologicznego					
nadwrażliwość i reakcje uczuleniowe ¹	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
hipoglikemia			niezbyt często	bardzo często	często
wzmoczone łaknienie			niezbyt często		
Zaburzenia układu nerwowego					
hipoestezja	często	często	często	często	często
bóle głowy		często	niezbyt często		
zawroty głowy			często		
bezsenna	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia oka					
zaburzenia wzroku ²	często	często	niezbyt często		

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono-terapia	Leczenie skojarzone			
		z metfor-miną	z pocho-dnymi sulfonylo-mocznika	z metfor-miną i pocho-dnymi sulfonylo-mocznika	z insuliną
obrzęk płamki ³	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy			niezbyt często		
Zaburzenia serca					
niewydolność serca ⁴					często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
rak pęcherza moczowego	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność					często
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
wzdęcia		niezbyt często	często		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
potliwość			niezbyt często		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
złamania kości ⁵	często	często	często	często	często
ból stawów		często		często	często
ból pleców					często

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono-terapia	Leczenie skojarzone			
		z metfor-miną	z pocho-dnymi sulfonylo-mocznika	z metfor-miną i pocho-dnymi sulfonylo-mocznika	z insuliną
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
krwimocz		często			
cukromocz			niezbyt często		
białkomocz			niezbyt często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji		często			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
obrzęk					bardzo często
znużenie			niezbyt często		
Badania diagnostyczne					
zwiększenie masy ciała ⁶	często	często	często	często	często
wzrost fosfokinazy kreatynowej w krwi				często	
zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej			niezbyt często		
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ⁷	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

¹ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości u pacjentów stosujących pioglitazon. Reakcje te obejmowały: anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę.

² Zaburzenia wzroku zgłaszano zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków hipoglikemizujących, objawy te są związane ze zmianami stężenia glukozy we krwi wywołującymi przemijające obrzmienie i zmiany współczynnika załamania światła przez soczewkę oka.

³ W badaniach klinicznych obrzęki zgłaszano u 6-9% pacjentów leczonych pioglitazonem przez rok. Częstość występowania obrzęków w grupach porównawczych (pochodne sulfonilomocznika, metformina) wynosiła 2-5%. Obrzęki miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie było konieczne przerwanie leczenia.

⁴ W kontrolowanych badaniach klinicznych przypadki niewydolności serca zgłaszano z taką samą częstością u pacjentów stosujących pioglitazon jak w grupach pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Ich liczba zwiększyła się jednak, gdy stosowano pioglitazon w leczeniu skojarzonym z insuliną. Wyniki badania - w którym dodano pioglitazon do leczenia insuliną - z udziałem pacjentów z współistniejącą poważną makroangiopatią, wykazały że częstość występowania poważnej niewydolności serca była o 1,6 % większa w grupie otrzymującej pioglitazon niż w grupie otrzymującej placebo. Nie prowadziło to jednak do zwiększenia śmiertelności podczas badania. W badaniu tym u pacjentów otrzymujących pioglitazon i insulinę większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca obserwowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (9,7% w porównaniu do 4,0%). U pacjentów otrzymujących insulinę bez pioglitazonu częstość występowania niewydolności serca wynosiła 8,2% u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do 4,0% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Po wprowadzaniu leku do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności serca u osób leczonych pioglitazonem. Częściej zgłaszano je, gdy pioglitazon był stosowany w skojarzeniu z insuliną lub u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie.

⁵ Przeprowadzono zbiorczą analizę zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym do 3,5 roku. Większy odsetek złamań obserwowano u kobiet przyjmujących pioglitazon (2,6%) w porównaniu do kobiet przyjmujących lek porównawczy (1,7%). Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (1,5%). Podczas trwającego 3,5 roku badania PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano wzrostu częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do leku porównawczego (2,1%).

⁶ W kontrolowanych badaniach porównawczych średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących pioglitazon w monoterapii po roku wynosiło 2-3 kg. Podobne zwiększenie masy ciała obserwowano w grupie porównawczej, w której stosowano lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika. W badaniach schematów leczenia skojarzonego, dołączenie pioglitazonu u osoby stosującej wcześniej metforminę powodowało zwiększenie masy ciała średnio o 1,5 kg w ciągu roku, a dołączenie pioglitazonu u osoby leczonej wcześniej lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika powodowało średnie zwiększenie masy ciała o 2,8 kg w ciągu roku. W grupach porównawczych dołączenie leku z grupy pochodnych sulfonilomocznika u osoby stosującej wcześniej metforminę powodowało średnie zwiększenie masy ciała o 1,3 kg, natomiast dołączenie metforminy u osoby stosującej wcześniej lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika powodowało zmniejszenie masy ciała średnio o 1,0 kg.

⁷ W badaniach klinicznych częstość występowania aktywności ALAT powyżej trzykrotnej górnej granicy wartości prawidłowych była taka sama jak w grupie placebo, ale mniejsza niż w grupach porównawczych, w których stosowano metforminę lub lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika. Średnia aktywność enzymów wątrobowych zmniejszała się podczas stosowania pioglitazonu. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności hepatocytów. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śmiertelne, jednak związek przyczynowy ze stosowaniem leku nie został ustalony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach klinicznych, pacjenci przyjmowali pioglitazon w dawce większej niż maksymalna zalecana dawka dobową, tj. 45 mg. Przyjmowanie najwyższej zgłoszonej dawki: 120 mg na dobę przez cztery dni, a następnie 180 mg na dobę przez siedem dni, nie wiązało się z żadnymi objawami. Podczas stosowania leku w jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić hipoglikemia.

Postępowanie przy przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania leku należy zastosować leczenie objawowe i postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, wył. insulinę; kod ATC: A10BG03.

Mechanizm działania

Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksosomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2. uzyskuje się lepsze wyrównanie glikemii na czczo i po posiłkach. Lepsze wyrównanie glikemii jest związane ze zmniejszeniem stężenia insuliny w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aby oszacować czas, po którym można stwierdzić, że leczenie nie powiodło się ($HbA_{1c} \geq 8.0\%$ po pierwszych sześciu miesiącach terapii), badanie kliniczne pioglitazonu w porównaniu z gliklazydem w monoterapii przedłużono do dwóch lat. Analiza Kaplana-Meiera wykazała krótszy czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia pacjentów leczonych gliklazydem w porównaniu z pacjentami leczonymi pioglitazonem. Po upływie dwóch lat wyrównanie glikemii utrzymano (określonej jako $HbA_{1c} < 8.0\%$) u 69% pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z 50% pacjentów leczonych gliklazydem. W dwuletnim badaniu porównującym pioglitazon z gliklazydem w skojarzeniu z metforminą, wyrównanie glikemii - mierzone jako przeciętna zmiana HbA_{1c} w porównaniu ze stanem wyjściowym - po upływie roku było podobne w obu grupach pacjentów. Stopień pogarszania się HbA_{1c} w drugim roku badania był mniejszy w grupie pioglitazonu w porównaniu z grupą gliklazydu.

W badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo pacjenci z niedostatecznie kontrolowaną glikemią, pomimo trzymiesięcznego okresu optymalizacji insuliny, zostali losowo

przydzieleni do grupy otrzymującej pioglitazon lub placebo przez okres 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących pioglitazon nastąpiło zmniejszenie stężenia HbA_{1c} średnio o 0,45% w porównaniu do pacjentów kontynuujących stosowanie insuliny w monoterapii, oraz zmniejszenie dawki insuliny w grupie leczonej pioglitazonem.

Analiza metodą HOMA pokazuje, że pioglitazon poprawia czynność komórek beta oraz zwiększa wrażliwość komórek na insulinę. Badania kliniczne trwające dwa lata wykazały utrzymywanie się tego działania.

W badaniach klinicznych trwających jeden rok pioglitazon konsekwentnie wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie stosunku albumin do kreatyniny w porównaniu ze stanem wyjściowym. Działanie pioglitazonu (45 mg w monoterapii, w porównaniu z placebo) oceniano w 18-tygodniowym badaniu obejmującym niewielką liczbę pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie leku powodowało istotne zwiększenie masy ciała. Obserwowano istotne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w innych okolicach. Podobnym zmianom rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w czasie przyjmowania pioglitazonu towarzyszyło zwiększenie wrażliwości na insulinę. W większości badań klinicznych u pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zmniejszenie całkowitego stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo; obserwowano niewielkie, lecz klinicznie nieistotne zwiększenie stężenia cholesterolu LDL.

W badaniach klinicznych trwających maksymalnie dwa lata, pioglitazon zmniejszał całkowite stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo, metforminą albo gliklazydem. Pioglitazon nie powodował statystycznie istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z placebo, zaś w porównaniu z metforminą i gliklazydem obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniu trwającym 20 tygodni pioglitazon zmniejszał stężenie triglicerydów na czczo. Ponadto, dzięki oddziaływaniu na wchłonięte, jak również syntetyzowane przez wątrobę triglicerydy, zmniejszał nadmiar triglicerydów we krwi po posiłku. To działanie przebiegało niezależnie od oddziaływania pioglitazonu na glikemię i było statystycznie istotne w odróżnieniu od glibenklamidu.

W badaniu PROactive oceniającym wpływ leku na układ działania sercowo-naczyniowego 5238 pacjentów z cukrzycą typu 2. i współistniejącą poważną makroangiopatią, przydzielono losowo do dwóch grup przyjmujących pioglitazon lub placebo - jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy i choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 62 lata; średni okres trwania cukrzycy wynosił 9,5 roku. Mniej więcej jedna trzecia pacjentów otrzymywała insulinę w leczeniu skojarzonym z metforminą i(lub) preparatami sulfonilomocznika. Kryteriami włączenia do badania było występowanie jednej lub kilku następujących chorób: zawał serca, udar, przezskórna angioplastyka wieńcowa lub pomost żylny aortalno-wieńcowy, ostry zespół wieńcowy, choroba niedokrwienna serca lub choroba tętnic obwodowych. Niemal u połowy pacjentów wystąpił wcześniej zawał mięśnia sercowego, a u około 20% wystąpił udar. Mniej więcej połowa pacjentów spełniała przynajmniej dwa kryteria włączenia do badania w związku z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Niemal wszyscy pacjenci (95%) otrzymywali leki działające na układ sercowo-naczyniowy (leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny - II, leki blokujące kanały wapniowe, azotany, diuretyki, aspirynę, statyny, fibraty).

Badanie nie przyniosło spodziewanych wyników w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, który uwzględniał wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, poważną amputację kończyn, rewaskularyzację wieńcową i rewaskularyzację kończyn dolnych. Wyniki jego sugerują, jednak że nie ma obaw odnośnie długookresowych chorób sercowo-naczyniowych w związku ze stosowaniem pioglitazonu. Jednak częstość występowania obrzęków, zwiększenia masy ciała i niewydolności serca się zwiększyła. Nie zaobserwowano wzrostu śmiertelności w związku z niewydolnością serca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań pioglitazonu we

wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2. Patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pioglitazon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie niezmiennego pioglitazonu w osoczu występuje zazwyczaj po 2 godzinach po podaniu leku. Obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia leku w osoczu po zastosowaniu dawki od 2 mg do 60 mg. Stan równowagi dynamicznej jest osiągany po 4-7 dniach podawania leku. Wielokrotne podanie pioglitazonu nie prowadzi do kumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie. Wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Całkowita biodostępność wynosi ponad 80%.

Dystrybucja

Przybliżona objętość dystrybucji pioglitazonu u ludzi wynosi 0,25 l/kg mc.

Pioglitazon i wszystkie jego czynne metabolity są w bardzo dużym stopniu (>99%) związane z białkami osocza.

Biotransformacja

Pioglitazon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, gdzie alifatyczne grupy metylenowe ulegają hydroksylacji. W reakcji uczestniczy głównie izoenzym 2C8 cytochromu P450, chociaż w mniejszym stopniu mogą w niej także brać udział inne izoenzymy. Trzy metabolity z sześciu wykrytych metabolitów (M-II, M-III i M-IV) są aktywne. Biorąc pod uwagę działanie, stężenia i stopień wiązania z białkami, pioglitazon i jego metabolit M-III w równym stopniu odpowiadają za działanie farmakologiczne. Określone w ten sam sposób działanie metabolitu M-IV jest około trzy razy silniejsze niż pioglitazonu, natomiast działanie metabolitu M-II jest minimalne. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby pioglitazon hamował którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie stwierdzono, aby u ludzi występowała indukcja głównych ulegających indukcji izoenzymów cytochromu P450, tj. 1A,2C8/9 i 3A4.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Wykazano, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) lub ryfampicyny (leku indukującego cytochrom P450 2C8) może, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenie pioglitazonu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wydalenie

U ludzi po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem pioglitazonu, aktywność wydalonego znacznika wykrywano głównie w kale (55%), a w mniejszym stopniu w moczu (45%). U zwierząt zarówno w kale jak i w moczu można wykryć tylko niewielkie ilości niezmiennego pioglitazonu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji niezmetabolizowanego pioglitazonu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 6 godzin, a okres półtrwania wszystkich czynnych metabolitów wynosi od 16 do 23 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych leku w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i u młodszych osób.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w osoczu jest mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lecz klirens substancji

macierzystej po podaniu doustnym jest podobny. Z tego powodu stężenie wolnego (niezwiązanego) pioglitazonu nie zmienia się.

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowite stężenie pioglitazonu w osoczu nie zmienia się, lecz wzrasta objętość dystrybucji leku. Powoduje to zmniejszenie wewnętrznego klirensu pioglitazonu ze wzrostem niezwiązanej frakcji leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu pioglitazonu myszom, szczurom, psom i małpom obserwowano stałe zwiększenie objętości osocza z hemodylucją, niedokrwistość i odwracalny przerost odśrodkowy serca. Stwierdzano także zwiększone odkładanie się tłuszczu i nacieki tłuszczowe. Opisane zmiany wykrywano u różnych gatunków, gdy stężenia leku były do 4 razy mniejsze od stężeń uzyskiwanych u pacjentów podczas leczenia lub równe tym stężeniom. W badaniach na zwierzętach obserwowano zahamowanie wzrostu płodu. To działanie można było przypisać hamującemu działaniu pioglitazonu na hiperinsulinemię u samic oraz na zwiększoną w czasie ciąży oporność na insulinę, co prowadziło do zmniejszonej dostępności substratów metabolicznych dla rozwijającego się płodu.

Badania genotoksyczności, obejmujące zestaw różnorodnych testów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie wykryły genotoksycznego działania pioglitazonu. U szczurów otrzymujących pioglitazon przez okres do 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania rozrostu nabłonka pęcherza moczowego (u samców i samic) i nowotworów wywodzących się z nabłonka pęcherza moczowego (u samców).

Tworzenie się i obecność kamieni moczowych u samca szczura oraz następujące w wyniku tego podrażnienie i rozrost nabłonka pęcherza moczowego, było postulowane jako mechanistyczna podstawa do obserwacji odpowiedzi rakotwórczej. 24-miesięczne mechanistyczne badania na samcach szczurów dowiodły, że przyjmowanie pioglitazonu prowadziło do zwiększenia częstości występowania zmian rozrostowych w pęcherzu moczowym. Zakwaszenie pokarmem znacząco zmniejszało częstość występowania guzów nowotworowych, ale nie znosiło incydentu ich wystąpienia. Obecność mikrokryształów zaostrzała odpowiedź rozrostową, ale nie rozpatrywano jej jako głównej przyczyny zmian rozrostowych. Znaczenie dla ludzi wniosków o działaniu rakotwórczym leku u samca szczura, nie może być wykluczone.

U samców i samic myszy lek nie indukował powstania guzów. U psów i małp, którym podawano pioglitazon przez okres do 12 miesięcy, nie obserwowano rozrostu ściany pęcherza moczowego.

W modelu zwierzęcym rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. familial adenomatous polyposis-FAP) leczenie dwoma innymi lekami z grupy tiazolidynodionów prowadziło do zwiększenia liczby guzów w okrężnicy. Znaczenie tych danych nie jest ustalone.

Ocena ryzyka dla środowiska: z wyniku badań klinicznych stosowania pioglitazonu nie przewiduje się wpływu na środowisko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian (E 572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/11/721/008

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

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

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

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

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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/3/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2013

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paglitaz 45 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 45 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 264,68 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do prawie białych, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami i z oznakowaniem „45” po jednej stronie tabletki (średnica 10,0 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pioglitazon wskazany jest jako lek drugiego lub trzeciego rzutu leczenia cukrzycy typu 2. jak opisano poniżej:

w monoterapii

- u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej, i u których nie można stosować metforminy, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.

w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy,
- pochodną sulfonilomocznika, tylko u dorosłych pacjentów z nietolerancją metforminy lub u których metformina jest przeciwwskazana; u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek sulfonilomocznika.

w trzylekowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą) u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej.
- Pioglitazon jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z insuliną w cukrzycy typu 2. u dorosłych pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą insuliny, którzy nie mogą stosować metforminy w związku z przeciwwskazaniami lub nietolerancją (patrz punkt 4.4).

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesiącach w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA_{1c}). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi, leczenie pioglitazonem należy przerwać. Ze względu na potencjalne ryzyko związane z przedłużonym leczeniem w trakcie kolejnych rutynowych wizyt,

lekarze przepisujący lek powinni oceniać, czy leczenie pioglitazonem nadal jest korzystne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie pioglitazonem można rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę.

W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u pacjenta wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny.

Szczególna populacja

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać, szczególnie w sytuacji gdy pioglitazon jest stosowany w skojarzeniu z insuliną (patrz punkt 4.4 Retencja płynów i niewydolność serca).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 4 ml/min) (patrz punkt 5.2). Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów dializowanych, dlatego nie należy stosować pioglitazonu u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować pioglitazonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pioglitazonu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Pioglitazon w postaci tabletek należy przyjmować raz na dobę w czasie posiłku lub między posiłkami. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Pioglitazon jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z występującą obecnie lub w wywiadzie niewydolnością serca (stopień I-IV wg klasyfikacji NYHA)
- z zaburzoną czynnością wątroby
- z kwasicą ketonową
- z rakiem pęcherza moczowego występującym aktualnie lub rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie
- z niezbadanym krwimoczem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Retencja płynów i niewydolność serca

Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów, u których występuje przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (np. wcześniejszy zawał serca lub objawowa choroba niedokrwienna serca lub pacjenci w podeszłym wieku), lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową, nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała lub obrzęk. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, lub z niewydolnością serca w wywiadzie. Podczas stosowania pioglitazonu w leczeniu skojarzonym z insuliną, u pacjentów należy obserwować występowanie przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca, zwiększenia masy ciała i obrzęków. Ponieważ insulina i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych i niewydolności serca u pacjentów stosujących jednocześnie pioglitazon i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego należy przerwać leczenie pioglitazonem.

Badanie oceniające wpływ pioglitazonu na układ sercowo-naczyniowy przeprowadzono z udziałem pacjentów w wieku poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2. i z współistniejącą makroangiopatią. Pacjenci otrzymywali pioglitazon lub placebo jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy lub choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Badanie wykazało zwiększenie obserwowanych przypadków niewydolności serca, jednak nie prowadziło to do zwiększenia śmiertelności podczas tego badania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważać z ostrożnością leczenie skojarzone z insuliną ze względu na podwyższone ryzyko ciężkiej niewydolności serca.

Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Rak pęcherza moczowego

W metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych stwierdzano przypadki raka pęcherza znacznie częściej w grupach otrzymujących pioglitazon (19 przypadków u 12506 pacjentów, 0,15%) niż w grupach kontrolnych (7 przypadków u 10212 pacjentów, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Po wyłączeniu z badania pacjentów, którzy przyjmowali badany lek krócej niż przez rok, gdy rozpoznano u nich raka pęcherza moczowego, odnotowano 7 przypadków (0,06%) raka pęcherza moczowego w grupach przyjmujących pioglitazon i 2 przypadki (0,02%) w grupach kontrolnych. Dostępne dane epidemiologiczne także sugerują niewielki wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego u pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, w szczególności u pacjentów leczonych przez dłuższy czas i otrzymujących największe dawki całkowite. Nie można wykluczyć ewentualnego ryzyka w przypadku terapii krótkotrwałej.

Czynniki ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego należy ocenić przed wdrożeniem leczenia pioglitazonem (do czynników ryzyka należy wiek, palenie w przeszłości, narażenie na niektóre czynniki zawodowe lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejsza radioterapia na obszar miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy zbadać każdy przypadek krwimoczu.

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem, jeżeli w trakcie leczenia wystąpi krwimocz lub inne objawy, jak np. dyzuria lub nietrzymanie moczu.

Monitorowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży rzadko zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Dlatego, zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych pioglitazonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia pioglitazonem u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność ALAT >2,5 raza większa od górnej granicy wartości prawidłowych) lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby.

Po rozpoczęciu stosowania pioglitazonu zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych na podstawie oceny klinicznej. Jeżeli podczas leczenia pioglitazonem aktywność ALAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica wartości prawidłowych, należy jak najszybciej powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy przerwać stosowanie leku, jeżeli aktywność ALAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica wartości prawidłowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję o kontynuacji leczenia pioglitazonem, przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczki, należy przerwać stosowanie produktu medycznego.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pioglitazonu stwierdzono uzależnione od dawki zwiększenie masy ciała pacjentów, co może wynikać z kumulacji tłuszczu, a w niektórych przypadkach towarzyszy zatrzymaniu płynów. W niektórych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy kontrolować masę ciała. Kontrola spożywanych posiłków jest elementem leczenia cukrzycy. Pacjentom należy zalecić ściśle przestrzeganie diety o kontrolowanej wartości kalorycznej.

Parametry hematologiczne

Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względny spadek o 4%) i hematokrytu (względny spadek o 4,1%), odpowiadające hemodylucji. W klinicznych badaniach porównawczych pioglitazonu podobne zmiany w obrazie krwi obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (hemoglobina – spadek względny o 3-4%, hematokryt – względny spadek o 3,6-4,1%), oraz w mniejszym stopniu u pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika i insulinę (hemoglobina – względny spadek o 1-2%, hematokryt – względny spadek o 1-3,2%).

Hipoglikemia

W wyniku zwiększenia wrażliwości na insulinę pacjenci otrzymujący pioglitazon w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch lub trzech leków doustnych, wśród których jest pochodna sulfonilomocznika lub w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch leków, wśród których jest insulina, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii związanej z dawką tego leku i może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również pioglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek

między przyjmowaniem pioglitazonu i obrzękiem płamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk płamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.

Inne

W zbiorczej analizie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby podczas leczenia trwającego do 3,5 roku z udziałem ponad 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym obserwowano zwiększoną częstość występowania złamań kości u kobiet.

Złamania obserwowano u 2,6% kobiet przyjmujących pioglitazon w porównaniu do 1,7% kobiet przyjmujących lek porównawczy. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do pacjentów leczonych lekiem porównawczym (1,5%).

Obliczona częstość złamań wynosiła 1,9 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych pioglitazonem i 1,1 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowane u pacjentek w tym zbiorze danych dotyczących pioglitazonu, wynosi zatem 0,8 złamania na 100 pacjentolat stosowania.

Podczas trwającego 3,5 roku badania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%; 1 złamanie na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%; 0,5 złamania na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (2,1%).

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują podobne ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn i u kobiet.

W długotrwałym leczeniu pioglitazonem należy brać pod uwagę ryzyko złamań.

Ponieważ pioglitazon wspomaga działanie insuliny, stosowanie leku u pacjentek z zespołem policystycznych jajników może spowodować wznowienie owulacji. U tych pacjentek istnieje możliwość zajścia w ciążę. Należy poinformować pacjentki o możliwości zajścia w ciążę. Pacjentki pragnące zajść w ciążę oraz te, które zaszły w ciążę, powinny przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.6).

Pioglitazon należy stosować ostrożnie, jeżeli jednocześnie przyjmowane są leki hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu (w zakresie zalecanego dawkowania) lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5).

Pioglitaz w tabletkach zawiera laktozę jednowodną, w związku z czym nie powinien być podawany pacjentom, u których występują rzadkie zaburzenia dziedziczne w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru Lappa lub złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Jednoczesne stosowanie pioglitazonu i leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika, przypuszczalnie nie wpływa na farmakokinetykę pochodnych sulfonilomocznika. Badania u ludzi, nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450: 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach in vitro nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi

środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, lekami blokującymi kanał wapniowy i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie AUC (pola powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Oznacza to, że w takim przypadku istnieje możliwość nasilenia się objawów niepożądanych pioglitazonu, w zależności od zastosowanej dawki. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie AUC pioglitazonu o 54%. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny, konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pioglitazonu u kobiet w ciąży. W badaniach pioglitazonu na zwierzętach, stwierdzono hamowanie wzrostu płodu. Można to tłumaczyć działaniem pioglitazonu powodującym zmniejszenie występującej u matek hiperinsulinemii oraz pojawiającej się w ciąży zwiększonej insulinooporności, co w konsekwencji zmniejszało dostępność substratów metabolicznych koniecznych do wzrostu płodu. Znaczenie takiego mechanizmu działania u ludzi nie jest jasne i dlatego pioglitazonu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienia piersią

Wykazano obecność pioglitazonu w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy pioglitazon przenika do mleka kobiet. Z tego powodu nie należy podawać leku kobietom karmiącym piersią.

Płodność

W badaniach płodności zwierząt nie stwierdzono wpływu na wskaźnik kopulacji, zapłodnienia czy płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pioglitazon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci, którzy doświadczyli zaburzeń wzroku powinni być ostrożni kiedy prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano działania niepożądane u pacjentów przyjmujących pioglitazon zgłaszane z większą częstością (> 0,5%) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo oraz występujące częściej niż w pojedynczych przypadkach podczas badań z podwójnie ślełą próbą. Działania niepożądane podano zgodnie z terminologią przyjętą przez MedDRA, klasyfikując je według układów narządowych i częstości występowania. Częstość występowania definiowano następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup definiowanych według częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione od najcięższego do najłagodniejszego.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono-terapia	Leczenie skojarzone			
		z metforminą	z pochodnymi sulfonilomocznika	z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika	z insuliną
Zakażenia i infestacja					
zakażenia górnych dróg oddechowych	często	często	często	często	często
zapalenie oskrzeli					często
zapalenie zatok	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
niedokrwistość		często			
Zaburzenia układu immunologicznego					
nadwrażliwość i reakcje uczuleniowe ¹	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
hipoglikemia			niezbyt często	bardzo często	często
wzmoczone łaknienie			niezbyt często		
Zaburzenia układu nerwowego					
hipoestezja	często	często	często	często	często
bóle głowy		często	niezbyt często		
zawroty głowy			często		
bezsenna	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia oka					
zaburzenia wzroku ²	często	często	niezbyt często		

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono- terapia	Leczenie skojarzone			
		z metfor- miną	z pocho- dnymi sulfonylo- mocznika	z metfor- miną i pocho- dnymi sulfonylo- mocznika	z insuliną
obrzęk płamki ³	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy			niezbyt często		
Zaburzenia serca					
niewydolność serca ⁴					często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
rak pęcherza moczowego	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność					często
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe					
wzdęcia		niezbyt często	często		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
potliwość			niezbyt często		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej					
złamanie kości ⁵	często	często	często	często	często
ból stawów		często		często	często
ból pleców					często

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych po pioglitazonie w leczeniu kontrolowanym				
	Mono-terapia	Leczenie skojarzone			
		z metfor-miną	z pocho-dnymi sulfonylo-mocznika	z metfor-miną i pocho-dnymi sulfonylo-mocznika	z insuliną
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
krwimocz		często			
cukromocz			niezbyt często		
białkomocz			niezbyt często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji		często			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
obrzęk					bardzo często
znużenie			niezbyt często		
Badania diagnostyczne					
zwiększenie masy ciała ⁶	często	często	często	często	często
wzrost fosfokinazy kreatynowej w krwi				często	
zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej			niezbyt często		
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ⁷	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

¹ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości u pacjentów stosujących pioglitazon. Reakcje te obejmowały: anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę.

² Zaburzenia wzroku zgłaszano zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków hipoglikemizujących, objawy te są związane ze zmianami stężenia glukozy we krwi wywołującymi przemijające obrzmienie i zmiany współczynnika załamania światła przez soczewkę oka.

³ W badaniach klinicznych obrzęki zgłaszano u 6-9% pacjentów leczonych pioglitazonem przez rok. Częstość występowania obrzęków w grupach porównawczych (pochodne sulfonilomocznika, metformina) wynosiła 2-5%. Obrzęki miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie było konieczne przerwanie leczenia.

⁴ W kontrolowanych badaniach klinicznych przypadki niewydolności serca zgłaszano z taką samą częstością u pacjentów stosujących pioglitazon jak w grupach pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Ich liczba zwiększyła się jednak, gdy stosowano pioglitazon w leczeniu skojarzonym z insuliną. Wyniki badania - w którym dodano pioglitazon do leczenia insuliną - z udziałem pacjentów z współistniejącą poważną makroangiopatią, wykazały że częstość występowania poważnej niewydolności serca była o 1,6 % większa w grupie otrzymującej pioglitazon niż w grupie otrzymującej placebo. Nie prowadziło to jednak do zwiększenia śmiertelności podczas badania. W badaniu tym u pacjentów otrzymujących pioglitazon i insulinę większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca obserwowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (9,7% w porównaniu do 4,0%). U pacjentów otrzymujących insulinę bez pioglitazonu częstość występowania niewydolności serca wynosiła 8,2% u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do 4,0% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Po wprowadzaniu leku do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności serca u osób leczonych pioglitazonem. Częściej zgłaszano je, gdy pioglitazon był stosowany w skojarzeniu z insuliną lub u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie.

⁵ Przeprowadzono zbiorczą analizę zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym do 3,5 roku. Większy odsetek złamań obserwowano u kobiet przyjmujących pioglitazon (2,6%) w porównaniu do kobiet przyjmujących lek porównawczy (1,7%). Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (1,5%). Podczas trwającego 3,5 roku badania PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Nie obserwowano wzrostu częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do leku porównawczego (2,1%).

⁶ W kontrolowanych badaniach porównawczych średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących pioglitazon w monoterapii po roku wynosiło 2-3 kg. Podobne zwiększenie masy ciała obserwowano w grupie porównawczej, w której stosowano lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika. W badaniach schematów leczenia skojarzonego, dołączenie pioglitazonu u osoby stosującej wcześniej metforminę powodowało zwiększenie masy ciała średnio o 1,5 kg w ciągu roku, a dołączenie pioglitazonu u osoby leczonej wcześniej lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika powodowało średnie zwiększenie masy ciała o 2,8 kg w ciągu roku. W grupach porównawczych dołączenie leku z grupy pochodnych sulfonilomocznika u osoby stosującej wcześniej metforminę powodowało średnie zwiększenie masy ciała o 1,3 kg, natomiast dołączenie metforminy u osoby stosującej wcześniej lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika powodowało zmniejszenie masy ciała średnio o 1,0 kg.

⁷ W badaniach klinicznych częstość występowania aktywności ALAT powyżej trzykrotnej górnej granicy wartości prawidłowych była taka sama jak w grupie placebo, ale mniejsza niż w grupach porównawczych, w których stosowano metforminę lub lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika. Średnia aktywność enzymów wątrobowych zmniejszała się podczas stosowania pioglitazonu. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności hepatocytów. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śmiertelne, jednak związek przyczynowy ze stosowaniem leku nie został ustalony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach klinicznych, pacjenci przyjmowali pioglitazon w dawce większej niż maksymalna zalecana dawka dobową, tj. 45 mg. Przyjmowanie najwyższej zgłoszonej dawki: 120 mg na dobę przez cztery dni, a następnie 180 mg na dobę przez siedem dni, nie wiązało się z żadnymi objawami. Podczas stosowania leku w jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić hipoglikemia.

Postępowanie przy przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania leku należy zastosować leczenie objawowe i postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, wył. insulinę; kod ATC: A10BG03.

Mechanizm działania

Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksosomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2. uzyskuje się lepsze wyrównanie glikemii na czczo i po posiłkach. Lepsze wyrównanie glikemii jest związane ze zmniejszeniem stężenia insuliny w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aby oszacować czas, po którym można stwierdzić, że leczenie nie powiodło się ($HbA_{1c} \geq 8.0\%$ po pierwszych sześciu miesiącach terapii), badanie kliniczne pioglitazonu w porównaniu z gliklazydem w monoterapii przedłużono do dwóch lat. Analiza Kaplana-Meiera wykazała krótszy czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia pacjentów leczonych gliklazydem w porównaniu z pacjentami leczonymi pioglitazonem. Po upływie dwóch lat wyrównanie glikemii utrzymano (określonej jako $HbA_{1c} < 8.0\%$) u 69% pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z 50% pacjentów leczonych gliklazydem. W dwuletnim badaniu porównującym pioglitazon z gliklazydem w skojarzeniu z metforminą, wyrównanie glikemii - mierzone jako przeciętna zmiana HbA_{1c} w porównaniu ze stanem wyjściowym - po upływie roku było podobne w obu grupach pacjentów. Stopień pogarszania się HbA_{1c} w drugim roku badania był mniejszy w grupie pioglitazonu w porównaniu z grupą gliklazydu.

W badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo pacjenci z niedostatecznie kontrolowaną glikemią, pomimo trzymiesięcznego okresu optymalizacji insuliny, zostali losowo

przydzieleni do grupy otrzymującej pioglitazon lub placebo przez okres 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących pioglitazon nastąpiło zmniejszenie stężenia HbA_{1c} średnio o 0,45% w porównaniu do pacjentów kontynuujących stosowanie insuliny w monoterapii, oraz zmniejszenie dawki insuliny w grupie leczonej pioglitazonem.

Analiza metodą HOMA pokazuje, że pioglitazon poprawia czynność komórek beta oraz zwiększa wrażliwość komórek na insulinę. Badania kliniczne trwające dwa lata wykazały utrzymywanie się tego działania.

W badaniach klinicznych trwających jeden rok pioglitazon konsekwentnie wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie stosunku albumin do kreatyniny w porównaniu ze stanem wyjściowym. Działanie pioglitazonu (45 mg w monoterapii, w porównaniu z placebo) oceniano w 18-tygodniowym badaniu obejmującym niewielką liczbę pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie leku powodowało istotne zwiększenie masy ciała. Obserwowano istotne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w innych okolicach. Podobnym zmianom rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w czasie przyjmowania pioglitazonu towarzyszyło zwiększenie wrażliwości na insulinę. W większości badań klinicznych u pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zmniejszenie całkowitego stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo; obserwowano niewielkie, lecz klinicznie nieistotne zwiększenie stężenia cholesterolu LDL.

W badaniach klinicznych trwających maksymalnie dwa lata, pioglitazon zmniejszał całkowite stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo, metforminą albo gliklazidem. Pioglitazon nie powodował statystycznie istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z placebo, zaś w porównaniu z metforminą i gliklazidem obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniu trwającym 20 tygodni pioglitazon zmniejszał stężenie triglicerydów na czczo. Ponadto, dzięki oddziaływaniu na wchłonięte, jak również syntetyzowane przez wątrobę triglicerydy, zmniejszał nadmiar triglicerydów we krwi po posiłku. To działanie przebiegało niezależnie od oddziaływania pioglitazonu na glikemię i było statystycznie istotne w odróżnieniu od glibenklamidu.

W badaniu PROactive oceniającym wpływ leku na układ działania sercowo-naczyniowego 5238 pacjentów z cukrzycą typu 2. i współistniejącą poważną makroangiopatią, przydzielono losowo do dwóch grup przyjmujących pioglitazon lub placebo - jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy i choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 62 lata; średni okres trwania cukrzycy wynosił 9,5 roku. Mniej więcej jedna trzecia pacjentów otrzymywała insulinę w leczeniu skojarzonym z metforminą i(lub) preparatami sulfonilomocznika. Kryteriami włączenia do badania było występowanie jednej lub kilku następujących chorób: zawał serca, udar, przezskórna angioplastyka wieńcowa lub pomost żylny aortalno-wieńcowy, ostry zespół wieńcowy, choroba niedokrwienna serca lub choroba tętnic obwodowych. Niemal u połowy pacjentów wystąpił wcześniej zawał mięśnia sercowego, a u około 20% wystąpił udar. Mniej więcej połowa pacjentów spełniała przynajmniej dwa kryteria włączenia do badania w związku z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Niemal wszyscy pacjenci (95%) otrzymywali leki działające na układ sercowo-naczyniowy (leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny - II, leki blokujące kanały wapniowe, azotany, diuretyki, aspirynę, statyny, fibraty).

Badanie nie przyniosło spodziewanych wyników w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, który uwzględniał wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, poważną amputację kończyn, rewaskularyzację wieńcową i rewaskularyzację kończyn dolnych. Wyniki jego sugerują, jednak że nie ma obaw odnośnie długookresowych chorób sercowo-naczyniowych w związku ze stosowaniem pioglitazonu. Jednak częstość występowania obrzęków, zwiększenia masy ciała i niewydolności serca się zwiększyła. Nie zaobserwowano wzrostu śmiertelności w związku z niewydolnością serca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań pioglitazonu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2. Patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pioglitazon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie niezmienionego pioglitazonu w osoczu występuje zazwyczaj po 2 godzinach po podaniu leku. Obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia leku w osoczu po zastosowaniu dawki od 2 mg do 60 mg. Stan równowagi dynamicznej jest osiągany po 4-7 dniach podawania leku. Wielokrotne podanie pioglitazonu nie prowadzi do kumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie. Wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Całkowita biodostępność wynosi ponad 80%.

Dystrybucja

Przybliżona objętość dystrybucji pioglitazonu u ludzi wynosi 0,25 l/kg mc. Pioglitazon i wszystkie jego czynne metabolity są w bardzo dużym stopniu (>99%) związane z białkami osocza.

Biotransformacja

Pioglitazon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, gdzie alifatyczne grupy metylenowe ulegają hydroksylacji. W reakcji uczestniczy głównie izoenzym 2C8 cytochromu P450, chociaż w mniejszym stopniu mogą w niej także brać udział inne izoenzymy. Trzy metabolity z sześciu wykrytych metabolitów (M-II, M-III i M-IV) są aktywne. Biorąc pod uwagę działanie, stężenia i stopień wiązania z białkami, pioglitazon i jego metabolit M-III w równym stopniu odpowiadają za działanie farmakologiczne. Określone w ten sam sposób działanie metabolitu M-IV jest około trzy razy silniejsze niż pioglitazonu, natomiast działanie metabolitu M-II jest minimalne. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby pioglitazon hamował którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie stwierdzono, aby u ludzi występowała indukcja głównych ulegających indukcji izoenzymów cytochromu P450, tj. 1A, 2C8/9 i 3A4.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Wykazano, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) lub ryfampicyny (leku indukującego cytochrom P450 2C8) może, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenie pioglitazonu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wydalenie

U ludzi po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem pioglitazonu, aktywność wydalonego znacznika wykrywano głównie w kale (55%), a w mniejszym stopniu w moczu (45%). U zwierząt zarówno w kale jak i w moczu można wykryć tylko niewielkie ilości niezmienionego pioglitazonu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji niezmetabolizowanego pioglitazonu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 6 godzin, a okres półtrwania wszystkich czynnych metabolitów wynosi od 16 do 23 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych leku w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i u młodszych osób.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w osoczu jest mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lecz klirens substancji macierzystej po podaniu doustnym jest podobny. Z tego powodu stężenie wolnego (niezwiązanego) pioglitazonu nie zmienia się.

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowite stężenie pioglitazonu w osoczu nie zmienia się, lecz wzrasta objętość dystrybucji leku. Powoduje to zmniejszenie wewnętrznego klirensu pioglitazonu ze wzrostem niezwiązanej frakcji leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu pioglitazonu myszom, szczurom, psom i małpom obserwowano stałe zwiększenie objętości osocza z hemodylucją, niedokrwistość i odwracalny przerost odśrodkowy serca. Stwierdzano także zwiększone odkładanie się tłuszczu i nacieki tłuszczowe. Opisane zmiany wykrywano u różnych gatunków, gdy stężenia leku były do 4 razy mniejsze od stężeń uzyskiwanych u pacjentów podczas leczenia lub równe tym stężeniom. W badaniach na zwierzętach obserwowano zahamowanie wzrostu płodu. To działanie można było przypisać hamującemu działaniu pioglitazonu na hiperinsulinemię u samic oraz na zwiększoną w czasie ciąży oporność na insulinę, co prowadziło do zmniejszonej dostępności substratów metabolicznych dla rozwijającego się płodu.

Badania genotoksyczności, obejmujące zestaw różnorodnych testów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie wykryły genotoksycznego działania pioglitazonu. U szczurów otrzymujących pioglitazon przez okres do 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania rozrostu nabłonka pęcherza moczowego (u samców i samic) i nowotworów wywodzących się z nabłonka pęcherza moczowego (u samców).

Tworzenie się i obecność kamieni moczowych u samca szczura oraz następujące w wyniku tego podrażnienie i rozrost nabłonka pęcherza moczowego, było postulowane jako mechanistyczna podstawa do obserwacji odpowiedzi rakotwórczej. 24-miesięczne mechanistyczne badania na samcach szczurów dowiodły, że przyjmowanie pioglitazonu prowadziło do zwiększenia częstości występowania zmian rozrostowych w pęcherzu moczowym. Zakwaszenie pokarmem znacząco zmniejszało częstość występowania guzów nowotworowych, ale nie znosiło incydentu ich wystąpienia. Obecność mikrokryształów zaostriżała odpowiedź rozrostową, ale nie rozpatrywano jej jako głównej przyczyny zmian rozrostowych. Znaczenie dla ludzi wniosków o działaniu rakotwórczym leku u samca szczura, nie może być wykluczone.

U samców i samic myszy lek nie indukował powstania guzów. U psów i małp, którym podawano pioglitazon przez okres do 12 miesięcy, nie obserwowano rozrostu ściany pęcherza moczowego.

W modelu zwierzęcym rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. familial adenomatous polyposis-FAP) leczenie dwoma innymi lekami z grupy tiazolidynodionów prowadziło do zwiększenia liczby guzów w okrężnicy. Znaczenie tych danych nie jest ustalone.

Ocena ryzyka dla środowiska: z wyniku badań klinicznych stosowania pioglitazonu nie przewiduje się wpływu na środowisko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian (E 572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/11/721/015

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

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

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

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

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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/3/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

W chwili przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagane składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu. Jeżeli jednak produkt znajduje się w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków, podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny dostarczy pakiet edukacyjny skierowany do wszystkich lekarzy, którzy potencjalnie będą przepisywać i (lub) stosować pioglitazon. Przed wprowadzaniem „Przewodnika dla

lekarza” w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami władz danego kraju treść i format materiałów edukacyjnych razem z planem ich rozpowszechniania.

- Pakiet edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości istotnego, rozpoznanego ryzyka raka pęcherza moczowego i niewydolności serca oraz przedstawia ogólne zalecenia, mające na celu zoptymalizowanie marginesu korzyści do ryzyka u pacjenta.
- Pakiet edukacyjny dla lekarza powinien zawierać: Charakterystykę Produktu Leczniczego, ulotkę dla pacjenta i „Przewodnik dla lekarza”.

„Przewodnik dla lekarza” przepisującego lek powinien zwracać uwagę na:

- Kryteria doboru pacjenta, w tym informacje o tym, że pioglitazon nie powinien być stosowany jako leczenie pierwszego rzutu oraz podkreślać konieczność regularnego kontrolowania korzyści wynikających z leczenia.
- Ryzyko raka pęcherza moczowego oraz odpowiednie wytyczne jak zmniejszyć to ryzyko.
- Ryzyko niewydolności serca oraz odpowiednie wytyczne jak zminimalizować to ryzyko.
- Zachowanie ostrożności podczas stosowania u pacjentów w wieku podeszłym w związku z ryzykiem związanym z wiekiem pacjenta (w szczególności z ryzykiem raka pęcherza moczowego, ryzykiem złamań i niewydolności serca).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Paglitaz 15 mg tabletki

Pioglitazon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera m. in. laktozę jednowodną.
Szczegółowe informacje podane są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
60 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny: KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Paglitaz 15 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH BLISTER
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paglitaz 15 mg tabletki

Pioglitazon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Paglitaz 30 mg tabletki

Pioglitazon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera m.in. laktozę jednowodną.
Szczegółowe informacje podane są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
60 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny: KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Paglitaz 30 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH BLISTER
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paglitaz 30 mg tabletki

Pioglitazon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Paglitaz 45 mg tabletki

Pioglitazon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 45 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera m. in. laktozę jednowodną.
Szczegółowe informacje podane są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
60 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny: KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/11/721/015

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

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

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

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

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

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Paglitaz 45 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH BLISTER
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paglitaz 45 mg tabletki

Pioglitazon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Paglitaz 15 mg tabletki

Pioglitazon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Paglitaz i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paglitaz
3. Jak stosować lek Paglitaz
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Paglitaz
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Paglitaz i w jakim celu się go stosuje

Paglitaz zawiera pioglitazon. Jest lekiem przeciwcukrzycowym stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. (insulinoniezależnej), gdy metformina jest nieodpowiednia lub jej zastosowanie nie powiodło się. Ten typ cukrzycy zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych.

Paglitaz pomaga kontrolować stężenie cukru (glukozy) we krwi u osób chorych na cukrzycę typu 2., pomagając w lepszym wykorzystaniu wytwarzanej przez organizm insuliny. W okresie od 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania leku lekarz prowadzący oceni, czy lek Paglitaz działa.

Paglitaz można stosować jako jedyny lek u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować metforminy, i których leczenie dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwoliło kontrolować stężenia cukru we krwi lub mogą być dodawane do leczenia innymi lekami przeciwcukrzycowymi (jak metformina, pochodne sulfonilomocznika lub insulina), które nie zapewniają wystarczającej kontroli stężenia cukru we krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paglitaz

Kiedy nie stosować leku Paglitaz

- jeśli pacjent ma uczulenie na pioglitazon lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca lub wystąpiła niewydolność serca w przeszłości;
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby;
- jeśli u pacjenta wystąpiła cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie w cukrzycy powodujące szybkie zmniejszenie masy ciała, nudności lub wymioty);
- jeżeli pacjent ma raka pęcherza lub miał raka pęcherza w przeszłości;
- jeżeli u pacjenta występuje krew w moczu i nie zostało to ocenione przez lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Paglitaz należy poinformować lekarza:

- jeśli występuje zatrzymanie wody (retencja płynów) lub występują problemy niewydolności serca, szczególnie u pacjentów powyżej 75 roku życia. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, które również mogą powodować retencję (zatrzymanie) płynów.
- jeśli występuje specyficzna choroba oka, związana z cukrzycą, zwana obrzękiem płamki żółtej (obrzęk w obrębie tylnej części oka).
- jeśli występują cysty na jajnikach (zespół policystycznych jajników). Paglitaz może zwiększyć prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, ponieważ może wystąpić ponowna owulacja. Pacjentki, których to dotyczy, powinny stosować odpowiednią antykoncepcję w celu uniknięcia nieplanowej ciąży.
- jeśli występują choroby wątroby lub serca. Przed zastosowaniem leku Paglitaz należy wykonać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. Badanie to może być powtarzane w odstępach czasu. U niektórych pacjentów chorych od wielu lat na cukrzycę typu 2 oraz na serce lub po udarze, którzy przyjmowali lek Paglitaz i insulinę wystąpiła niewydolność serca. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy niewydolności serca, takie jak nietypowe skrócenie oddechu lub nagłe zwiększenie masy ciała, lub miejscowy obrzęk.

Jeśli pacjent przyjmuje Paglitaz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, jest wielce prawdopodobne, że stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych (hipoglikemia).

Może także wystąpić zmniejszenie liczby czerwonych ciałek krwi (niedokrwistość).

Złamania kości

Zaobserwowano większą liczbę złamań kości u pacjentów, szczególnie u kobiet przyjmujących pioglitazon. Podczas leczenia cukrzycy lekarz weźmie te informacje pod uwagę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Paglitaz a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Zazwyczaj można przyjmować inne leki podczas stosowania leku Paglitaz. Jednakże niektóre leki mają szczególny wpływ na stężenie cukru we krwi:

- gemfibrozyl (stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu)
- ryfampicyna (stosowana w gruźlicy i innych zakażeniach).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeżeli stosujesz, którykolwiek z tych leków. Należy zbadać stężenie cukru, gdyż dawka leku Paglitaz może wymagać zmiany.

Stosowanie leku Paglitaz z jedzeniem i piciem

Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz zaleci odstawienie leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pioglitazon nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych, jednak należy być ostrożnym jeśli występują zaburzenia wzroku.

Paglitaz zawiera laktozę jednowodną

Jeżeli lekarz stwierdził występowanie u Państwa nietolerancji pewnych cukrów, należy przed zażyciem leku Paglitaz w skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Paglitaz

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy przyjmować jedną tabletkę raz na dobę. Jeżeli to będzie konieczne, lekarz może zalecić stosowanie innej dawki.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Paglitaz jest za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Jeżeli lek Paglitaz jest stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. insulina, chlorpropamidem, glibenklamidem, gliklazydem lub tolbutamidem), lekarz zadecyduje, czy konieczne jest zmniejszenie dawki tych leków.

Podczas stosowania leku Paglitaz lekarz zaleci przeprowadzanie okresowych badań krwi. Celem badań jest sprawdzenie, czy wątroba pracuje w prawidłowy sposób.

Osoby stosujące dietę cukrzycową powinny nadal jej przestrzegać podczas przyjmowania leku Paglitaz. Pacjenci powinni regularnie sprawdzać masę ciała. Należy poinformować lekarza, jeżeli masa ciała się zwiększy.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Paglitaz

Jeżeli przez przypadek pacjent zażyje zbyt wiele tabletek leku Paglitaz, lub jeżeli inna osoba lub dziecko przyjęło lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Stężenie cukru we krwi może gwałtownie zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych i należy je zwiększyć przyjmując cukier. Zaleca się, aby pacjent miał przy sobie kostki cukru, cukierki, ciastka lub słodki sok owocowy.

Pominięcie przyjęcia leku Paglitaz

Należy starać się przyjmować Paglitaz codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć następną dawkę zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Paglitaz

Lek Paglitaz powinien być stosowany każdego dnia, żeby miał właściwe działanie. Przerwanie przyjmowania leku Paglitaz może spowodować zwiększenie stężenia cukru we krwi. Należy poinformować lekarza zanim nastąpi przerwanie leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów występowały w szczególności następujące ciężkie działania niepożądane:

Niewydolność serca występowała dość często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób) u pacjentów stosujących lek Paglitaz w skojarzeniu z insuliną. Jej objawy to nietypowa zadyszka lub nagłe zwiększenie masy ciała, lub miejscowe obrzęki. W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 65 lat, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Rak pęcherza występował niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób) u pacjentów przyjmujących lek Paglitaz. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują obecność krwi w moczu,

ból w czasie oddawania moczu lub nagłą potrzebę oddania moczu. W przypadku zaobserwowania dowolnego z powyższych objawów niepożądanych, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Miejscowe obrzęki również występowały bardzo często u pacjentów stosujących lek Paglitaz w skojarzeniu z insuliną. W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Złamania kości obserwowano często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób) u pacjentek stosujących lek Paglitaz. W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Niewyraźne widzenie spowodowane obrzękiem (lub płynem) w obrębie tylnej części oka (częstość nieznana) także obserwowano u pacjentów stosujących lek Paglitaz. Jeśli objaw ten wystąpił po raz pierwszy, wówczas należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza. Podobnie w przypadku gdy doszło do pogorszenia niewyraźnego widzenia należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Zgłaszano występowanie reakcji uczuleniowych (częstość nieznana) u pacjentów stosujących lek Paglitaz. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja uczuleniowa, w tym pokrzywka lub obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przelykaniu, należy przestać stosować ten lek oraz jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne objawy niepożądane, które wystąpiły u niektórych pacjentów stosujących lek Paglitaz, to:

często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób)

- zakażenia układu oddechowego
- zaburzenia widzenia
- zwiększenie masy ciała
- zdrętwienie

niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób)

- zapalenie zatok
- bezsenność

nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- reakcje uczuleniowe

Inne objawy niepożądane, które wystąpiły u niektórych pacjentów stosujących lek Paglitaz razem z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, to:

bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia)

często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób)

- bóle głowy
- zawroty głowy
- bóle stawów
- impotencja
- ból pleców
- zadyszka
- niewielkie zmniejszenie liczby czerwonych krwinek
- wzdęcia

niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób)

- cukier w moczu, białko w moczu
- zwiększone wydzielanie enzymów

- zawroty głowy
- wzmożona potliwość
- zmęczenie
- zwiększony apetyt

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Paglitaz

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Paglitaz

- Substancją czynną leku jest pioglitazon.
- Każda tabletki zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza (E 463), kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian (E 572).

Jak wygląda lek Paglitaz i co zawiera opakowanie

Białe do prawie białych, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami i z oznakowaniem „15” po jednej stronie tabletki (średnica 7,0 mm).

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 98 tabletek w blistrach, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

KRKA 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Paglitaz 30 mg tabletki

Pioglitazon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Paglitaz i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paglitaz
3. Jak stosować lek Paglitaz
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Paglitaz
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Paglitaz i w jakim celu się go stosuje

Paglitaz zawiera pioglitazon. Jest lekiem przeciwcukrzycowym stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. (insulinoniezależnej), gdy metformina jest nieodpowiednia lub jej zastosowanie nie powiodło się. Ten typ cukrzycy zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych.

Paglitaz pomaga kontrolować stężenie cukru (glukozy) we krwi u osób chorych na cukrzycę typu 2., pomagając w lepszym wykorzystaniu wytwarzanej przez organizm insuliny. W okresie od 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania leku lekarz prowadzący oceni, czy lek Paglitaz działa.

Paglitaz można stosować jako jedyny lek u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować metforminy, i których leczenie dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwoliło kontrolować stężenia cukru we krwi lub mogą być dodawane do leczenia innymi lekami przeciwcukrzycowymi (jak metformina, pochodne sulfonilomocznika lub insulina), które nie zapewniają wystarczającej kontroli stężenia cukru we krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paglitaz

Kiedy nie stosować leku Paglitaz

- jeśli pacjent ma uczulenie na pioglitazon lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w patrz punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca lub wystąpiła niewydolność serca w przeszłości;
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby;
- jeśli u pacjenta wystąpiła cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie w cukrzycy powodujące szybkie zmniejszenie masy ciała, nudności lub wymioty);
- jeżeli pacjent ma raka pęcherza lub miał raka pęcherza w przeszłości;
- jeżeli u pacjenta występuje krew w moczu i nie zostało to ocenione przez lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Paglitaz należy poinformować lekarza:

- jeśli występuje zatrzymanie wody (retencja płynów) lub występują problemy niewydolności serca, szczególnie u pacjentów powyżej 75 roku życia. Należy poinformować lekarza, jeśli

pacjent przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, które również mogą powodować retencję (zatrzymanie) płynów.

- jeśli występuje specyficzna choroba oka, związana z cukrzycą, zwana obrzękiem płamki żółtej (obrzęk w obrębie tylnej części oka).
- jeśli występują cysty na jajnikach (zespół policystycznych jajników). Paglitaz może zwiększyć prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, ponieważ może wystąpić ponowna owulacja. Pacjentki, których to dotyczy, powinny stosować odpowiednią antykoncepcję w celu uniknięcia nieplanowej ciąży.
- jeśli występują choroby wątroby lub serca. Przed zastosowaniem leku Paglitaz należy wykonać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. Badanie to może być powtarzane w odstępach czasu. U niektórych pacjentów chorych od wielu lat na cukrzycę typu 2 oraz na serce lub po udarze, którzy przyjmowali lek Paglitaz i insulinę wystąpiła niewydolność serca. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy niewydolności serca, takie jak nietypowe skrócenie oddechu lub nagłe zwiększenie masy ciała, lub miejscowy obrzęk.

Jeśli pacjent przyjmuje Paglitaz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, jest wielce prawdopodobne, że stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych (hipoglikemia).

Może także wystąpić zmniejszenie liczby czerwonych ciałek krwi (niedokrwistość).

Złamania kości

Zaobserwowano większą liczbę złamań kości u pacjentów, szczególnie u kobiet przyjmujących pioglitazon. Podczas leczenia cukrzycy lekarz weźmie te informacje pod uwagę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Paglitaz a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Zazwyczaj można przyjmować inne leki podczas stosowania leku Paglitaz. Jednakże niektóre leki mają szczególny wpływ na stężenie cukru we krwi:

- gemfibrozyl (stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu)
- ryfampicyna (stosowana w gruźlicy i innych zakażeniach).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeżeli stosujesz, którykolwiek z tych leków. Należy zbadać stężenie cukru, gdyż dawka leku Paglitaz może wymagać zmiany.

Stosowanie leku Paglitaz z jedzeniem i piciem

Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz zaleci odstawienie leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pioglitazon nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych, jednak należy być ostrożnym jeśli występują zaburzenia wzroku.

Paglitaz zawiera laktozę jednowodną

Jeżeli lekarz stwierdził występowanie u Państwa nietolerancji pewnych cukrów, należy przed zażyciem leku Paglitaz w skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Paglitaz

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy przyjmować jedną tabletkę raz na dobę. Jeżeli to będzie konieczne, lekarz może zalecić stosowanie innej dawki.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Paglitaz jest za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Jeżeli lek Paglitaz jest stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. insulina, chlorpropamidem, glibenklamidem, gliklazydem lub tolbutamidem), lekarz zadecyduje, czy konieczne jest zmniejszenie dawki tych leków.

Podczas stosowania leku Paglitaz lekarz zaleci przeprowadzanie okresowych badań krwi. Celem badań jest sprawdzenie, czy wątroba pracuje w prawidłowy sposób.

Osoby stosujące dietę cukrzycową powinny nadal jej przestrzegać podczas przyjmowania leku Paglitaz. Pacjenci powinni regularnie sprawdzać masę ciała. Należy poinformować lekarza, jeżeli masa ciała się zwiększy.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Paglitaz

Jeżeli przez przypadek pacjent zażyje zbyt wiele tabletek leku Paglitaz, lub jeżeli inna osoba lub dziecko przyjęło lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Stężenie cukru we krwi może gwałtownie zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych i należy je zwiększyć przyjmując cukier. Zaleca się, aby pacjent miał przy sobie kostki cukru, cukierki, ciastka lub słodki sok owocowy.

Pominięcie przyjęcia leku Paglitaz

Należy starać się przyjmować Paglitaz codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć następną dawkę zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Paglitaz

Lek Paglitaz powinien być stosowany każdego dnia, żeby miał właściwe działanie. Przerwanie przyjmowania leku Paglitaz może spowodować zwiększenie stężenia cukru we krwi. Należy poinformować lekarza zanim nastąpi przerwanie leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów występowały w szczególności następujące ciężkie działania niepożądane:

Niewydolność serca występowała dość często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób) u pacjentów stosujących lek Paglitaz w skojarzeniu z insuliną. Jej objawy to nietypowa zadyszka lub nagłe zwiększenie masy ciała, lub miejscowe obrzęki. W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 65 lat, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Rak pęcherza występował niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób) u pacjentów przyjmujących lek Paglitaz. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują obecność krwi w moczu,

ból w czasie oddawania moczu lub nagłą potrzebę oddania moczu. W przypadku zaobserwowania dowolnego z powyższych objawów niepożądanych, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Miejscowe obrzęki również występowały bardzo często u pacjentów stosujących lek Paglitaz w skojarzeniu z insuliną. W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Złamania kości obserwowano często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób) u pacjentek stosujących lek Paglitaz. W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Niewyraźne widzenie spowodowane obrzękiem (lub płynem) w obrębie tylnej części oka (częstość nieznana) także obserwowano u pacjentów stosujących lek Paglitaz. Jeśli objaw ten wystąpił po raz pierwszy, wówczas należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza. Podobnie w przypadku gdy doszło do pogorszenia niewyraźnego widzenia należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Zgłaszano występowanie reakcji uczuleniowych (częstość nieznana) u pacjentów stosujących lek Paglitaz. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja uczuleniowa, w tym pokrzywka lub obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przelykaniu, należy przestać stosować ten lek oraz jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne objawy niepożądane, które wystąpiły u niektórych pacjentów stosujących lek Paglitaz, to:

często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób)

- zakażenia układu oddechowego
- zaburzenia widzenia
- zwiększenie masy ciała
- zdrętwienie

niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób)

- zapalenie zatok
- bezsenność

nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- reakcje uczuleniowe

Inne objawy niepożądane, które wystąpiły u niektórych pacjentów stosujących lek Paglitaz razem z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, to:

bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia)

często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób)

- bóle głowy
- zawroty głowy
- bóle stawów
- impotencja
- ból pleców
- zadyszka
- niewielkie zmniejszenie liczby czerwonych krwinek
- wzdęcia

niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób)

- cukier w moczu, białko w moczu
- zwiększone wydzielanie enzymów

- zawroty głowy
- wzmożona potliwość
- zmęczenie
- zwiększony apetyt

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Paglitaz

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Paglitaz

- Substancją czynną leku jest pioglitazon.
- Każda tabletki zawiera 30 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza (E 463), kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian (E 572).

Jak wygląda lek Paglitaz i co zawiera opakowanie

Białe do prawie białych, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami (średnica 8,0 mm).

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 98 tabletek w blistrach, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

KRKA 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Paglitaz 45 mg tabletki

Pioglitazon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Paglitaz i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paglitaz
3. Jak stosować lek Paglitaz
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Paglitaz
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Paglitaz i w jakim celu się go stosuje

Paglitaz zawiera pioglitazon. Jest lekiem przeciwcukrzycowym stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. (insulinoniezależnej), gdy metformina jest nieodpowiednia lub jej zastosowanie nie powiodło się. Ten typ cukrzycy zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych.

Paglitaz pomaga kontrolować stężenie cukru (glukozy) we krwi u osób chorych na cukrzycę typu 2., pomagając w lepszym wykorzystaniu wytwarzanej przez organizm insuliny. W okresie od 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania leku lekarz prowadzący oceni, czy lek Paglitaz działa.

Paglitaz można stosować jako jedyny lek u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować metforminy, i których leczenie dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwoliło kontrolować stężenia cukru we krwi lub mogą być dodawane do leczenia innymi lekami przeciwcukrzycowymi (jak metformina, pochodne sulfonilomocznika lub insulina), które nie zapewniają wystarczającej kontroli stężenia cukru we krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paglitaz

Kiedy nie stosować leku Paglitaz

- jeśli pacjent ma uczulenie na pioglitazon lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca lub wystąpiła niewydolność serca w przeszłości;
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby;
- jeśli u pacjenta wystąpiła cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie w cukrzycy powodujące szybkie zmniejszenie masy ciała, nudności lub wymioty);
- jeżeli pacjent ma raka pęcherza lub miał raka pęcherza w przeszłości;
- jeżeli u pacjenta występuje krew w moczu i nie zostało to ocenione przez lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Paglitaz należy poinformować lekarza:

- jeśli występuje zatrzymanie wody (retencja płynów) lub występują problemy niewydolności serca, szczególnie u pacjentów powyżej 75 roku życia. Należy poinformować lekarza, jeśli

- pacjent przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, które również mogą powodować retencję (zatrzymanie) płynów.
- jeśli występuje specyficzna choroba oka, związana z cukrzycą, zwana obrzękiem płamki żółtej (obrzęk w obrębie tylnej części oka).
 - jeśli występują cysty na jajnikach (zespół policystycznych jajników). Paglitaz może zwiększyć prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, ponieważ może wystąpić ponowna owulacja. Pacjentki, których to dotyczy, powinny stosować odpowiednią antykoncepcję w celu uniknięcia nieplanowej ciąży.
 - jeśli występują choroby wątroby lub serca. Przed zastosowaniem leku Paglitaz należy wykonać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. Badanie to może być powtarzane w odstępach czasu. U niektórych pacjentów chorych od wielu lat na cukrzycę typu 2 oraz na serce lub po udarze, którzy przyjmowali lek Paglitaz i insulinę wystąpiła niewydolność serca. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy niewydolności serca, takie jak nietypowe skrócenie oddechu lub nagłe zwiększenie masy ciała, lub miejscowy obrzęk.

Jeśli pacjent przyjmuje Paglitaz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, jest wielce prawdopodobne, że stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych (hipoglikemia).

Może także wystąpić zmniejszenie liczby czerwonych ciałek krwi (niedokrwistość).

Złamania kości

Zaobserwowano większą liczbę złamań kości u pacjentów, szczególnie u kobiet przyjmujących pioglitazon. Podczas leczenia cukrzycy lekarz weźmie te informacje pod uwagę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Paglitaz a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Zazwyczaj można przyjmować inne leki podczas stosowania leku Paglitaz. Jednakże niektóre leki mają szczególny wpływ na stężenie cukru we krwi:

- gemfibrozyl (stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu)
- ryfampicyna (stosowana w gruźlicy i innych zakażeniach).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeżeli stosujesz, którykolwiek z tych leków. Należy zbadać stężenie cukru, gdyż dawka leku Paglitaz może wymagać zmiany.

Stosowanie leku Paglitaz z jedzeniem i piciem

Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz zaleci odstawienie leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Pioglitazon nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych, jednak należy być ostrożnym jeśli występują zaburzenia wzroku.

Paglitaz zawiera laktozę jednowodną

Jeżeli lekarz stwierdził występowanie u Państwa nietolerancji pewnych cukrów, należy przed zażyciem leku Paglitaz w skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Paglitaz

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy przyjmować jedną tabletkę raz na dobę. Jeżeli to będzie konieczne, lekarz może zalecić stosowanie innej dawki.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Paglitaz jest za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Jeżeli lek Paglitaz jest stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. insulina, chlorpropamidem, glibenklamidem, gliklazydem lub tolbutamidem), lekarz zdecyduje, czy konieczne jest zmniejszenie dawki tych leków.

Podczas stosowania leku Paglitaz lekarz zaleci przeprowadzanie okresowych badań krwi. Celem badań jest sprawdzenie, czy wątroba pracuje w prawidłowy sposób.

Osoby stosujące dietę cukrzycową powinny nadal jej przestrzegać podczas przyjmowania leku Paglitaz. Pacjenci powinni regularnie sprawdzać masę ciała. Należy poinformować lekarza, jeżeli masa ciała się zwiększy.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Paglitaz

Jeżeli przez przypadek pacjent zażyje zbyt wiele tabletek leku Paglitaz, lub jeżeli inna osoba lub dziecko przyjęło lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Stężenie cukru we krwi może gwałtownie zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych i należy je zwiększyć przyjmując cukier. Zaleca się, aby pacjent miał przy sobie kostki cukru, cukierki, ciastka lub słodki sok owocowy.

Pominięcie przyjęcia leku Paglitaz

Należy starać się przyjmować Paglitaz codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć następną dawkę zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Paglitaz

Lek Paglitaz powinien być stosowany każdego dnia, żeby miał właściwe działanie. Przerwanie przyjmowania leku Paglitaz może spowodować zwiększenie stężenia cukru we krwi. Należy poinformować lekarza zanim nastąpi przerwanie leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów występowały w szczególności następujące ciężkie działania niepożądane:

Niewydolność serca występowała dość często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób) u pacjentów stosujących lek Paglitaz w skojarzeniu z insuliną. Jej objawy to nietypowa zadyszka lub nagłe zwiększenie masy ciała, lub miejscowe obrzęki. W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 65 lat, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Rak pęcherza występował niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób) u pacjentów przyjmujących lek Paglitaz. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują obecność krwi w moczu,

ból w czasie oddawania moczu lub nagłą potrzebę oddania moczu. W przypadku zaobserwowania dowolnego z powyższych objawów niepożądanych, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Miejscowe obrzęki również występowały bardzo często u pacjentów stosujących lek Paglitaz w skojarzeniu z insuliną. W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Złamania kości obserwowano często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób) u pacjentek stosujących lek Paglitaz. W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Niewyraźne widzenie spowodowane obrzękiem (lub płynem) w obrębie tylnej części oka (częstość nieznana) także obserwowano u pacjentów stosujących lek Paglitaz. Jeśli objaw ten wystąpił po raz pierwszy, wówczas należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza. Podobnie w przypadku gdy doszło do pogorszenia niewyraźnego widzenia należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Zgłaszano występowanie reakcji uczuleniowych (częstość nieznana) u pacjentów stosujących lek Paglitaz. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja uczuleniowa, w tym pokrzywka lub obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przelękaniu, należy przestać stosować ten lek oraz jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne objawy niepożądane, które wystąpiły u niektórych pacjentów stosujących lek Paglitaz, to:

często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób)

- zakażenia układu oddechowego
- zaburzenia widzenia
- zwiększenie masy ciała
- zdrętwienie

niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób)

- zapalenie zatok
- bezsenność

nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- reakcje uczuleniowe

Inne objawy niepożądane, które wystąpiły u niektórych pacjentów stosujących lek Paglitaz razem z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, to:

bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia)

często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób)

- bóle głowy
- zawroty głowy
- bóle stawów
- impotencja
- ból pleców
- zadyszka
- niewielkie zmniejszenie liczby czerwonych krwinek
- wzdęcia

niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 osób)

- cukier w moczu, białko w moczu
- zwiększone wydzielanie enzymów

- zawroty głowy
- wzmożona potliwość
- zmęczenie
- zwiększony apetyt

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Paglitaz

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Paglitaz

- Substancją czynną leku jest pioglitazon.
- Każda tabletki zawiera 45 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza (E 463), kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian (E 572).

Jak wygląda lek Paglitaz i co zawiera opakowanie

Białe do prawie białych, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami i z oznakowaniem „45” po jednej stronie tabletki (średnica 10,0 mm).

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 98 tabletek w blistrach, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

KRKA 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu