

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 15 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 88,83 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety sú biele až takmer biele, okrúhle so skosenými hranami s označením „15“ na jednej strane (priemer 7,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pioglitazón je indikovaný na druhú a tretiu líniu liečby diabetes mellitus 2. typu, ako je opísané nižšie:

ako **monoterapia**

- u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) nedostatočne kompenzovaných diétou a fyzickou aktivitou, pre ktorých nie je metformín vhodný z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie;

ako **dvojité perorálna liečba** v kombinácii

- so sulfonylmočovinou, iba u dospelých pacientov s intoleranciou metformínu alebo pre ktorých je metformín kontraindikovaný, s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie sulfonylmočovinou.
- Pioglitazón je tiež indikovaný na kombináciu s inzulínom u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou inzulínom, pre ktorých je metformín z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie nevhodný (pozri časť 4.4).

Po začatí liečby pioglitazónom má byť odpoveď pacientov posúdená po 3-6 mesiacoch (napr. zníženie HbA_{1c}). Pokiaľ u pacientov nebola dosiahnutá adekvátna odpoveď, liečba pioglitazónom má byť ukončená. Vzhľadom k potenciálnemu riziku pri dlhodobej liečbe, má byť potvrdené pretrvávanie dosiahnutého prínosu liečby pri nasledujúcich bežných kontrolách (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úvodná dávka pioglitazónu môže byť 15 mg alebo 30 mg raz denne. Dávka sa môže postupne zvyšovať až do 45 mg raz denne.

V prípade kombinácie s inzulínom je možné pokračovať v súčasnej dávke inzulínu aj po začatí liečby pioglitazónom. Ak sa u pacientov objaví hypoglykémia, dávka inzulínu sa má znížiť.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Lekári majú liečbu začať s najnižšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu >4 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). O použití u dialyzovaných pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje, preto sa pioglitazón nemá používať v tejto skupine pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa pioglitazón nemá používať (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pioglitazónu u detí mladších ako 18 rokov sa doteraz nestanovovala. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety s obsahom pioglitazónu sa užívajú perorálne raz denne bez ohľadu na príjem potravy. Tablety sa majú zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Pioglitazón je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6,
- srdcovým zlyhaním alebo anamnézou srdcového zlyhanie (štádia NYHA I až IV),
- poruchou funkcie pečene,
- diabetickou ketoacidózou,
- s prebiehajúcou rakovinou močového mechúra alebo anamnézou rakoviny močového mechúra,
- s nepreskúmanou makroskopickou hematúriou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Pioglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže viesť k exacerbácii alebo precipitácii srdcového zlyhanie. V prípade liečby pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre vznik kongestívneho srdcového zlyhanie (napr. predchádzajúci infarkt myokardu alebo symptomatická ischemická choroba srdca, alebo starší pacienti), by mali lekári začať s najnižšou dostupnou dávkou a postupne dávku zvyšovať. U pacientov sa majú sledovať známky a príznaky srdcového zlyhanie, prírastok hmotnosti alebo edém, najmä u osôb so zníženou srdcovou rezervou. U pacientov liečených pioglitazónom v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov s anamnézou srdcového zlyhanie boli hlásené postmarketingové prípady srdcového zlyhanie. U pacientov, u ktorých sa pioglitazón používa v kombinácii s inzulínom, by sa mali sledovať známky a príznaky srdcového zlyhanie, prírastok hmotnosti a edém. Keďže inzulín a pioglitazón môžu viesť k retencii tekutín, ich súčasné podanie môže zvyšovať riziko opuchov.

V prípade zhoršenia funkcie srdca sa musí pioglitazón vysadiť.

S pacientami vo veku do 75 rokov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bola vykonaná štúdia s pioglitazónom sledujúca kardiovaskulárne výsledky liečby. Pioglitazón alebo placebo boli pridané k už existujúcej antidiabetickej alebo kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Táto štúdia preukázala zvýšenie hlásení o srdcovom zlyhaní, ktoré však nevedlo k zvýšeniu mortality v tejto štúdii.

Staršie osoby

Kvôli zvýšenému nebezpečenstvu vážneho srdcového zlyhania treba u starších pacientov zvážiť súčasné užívanie spolu s inzulínom.

S ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomenín a srdcového zlyhania) treba u starších osôb pred liečbou a počas nej zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Rakovina močového mechúra

Prípady karcinómu močového mechúra boli v meta-analýzach kontrolovaných klinických štúdiách hlásené častejšie v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %), než v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31 P=0,029). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia sledovanému lieku menšia než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinómu močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupine pioglitazónu a 2 prípady (0,02 %) v kontrolnej skupine. Dostupné epidemiologické údaje tiež naznačujú nízke zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, hlavne u pacientov liečených najdlhšiu dobu najvyššími kumulatívnymi dávkami. Po krátkodobej liečbe možné riziko nemôže byť vylúčené.

Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyhodnotiť rizikové faktory rakoviny močového mechúra (medzi riziká patria vek, fajčenie v anamnéze, expozícia niektorých pracovných alebo chemoterapeutických prípravkov, napr. cyklofosfamidu alebo ak je pacient pred liečbou ožarovaný v oblasti panvy). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť ľubovoľnú makroskopickú hematúriu.

Pri výskyte symptómov makroskopickej hematúrie alebo iných symptómov (napr. dyzúrie alebo nutkania na močenie) vyskytujúcich sa počas liečby majú pacienti bezodkladne kontaktovať svojho lekára.

Sledovanie funkcie pečene

Počas postmarketingového sledovania sa opísali zriedkavé prípady hepatocelulárnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Z toho dôvodu sa u pacientov liečených pioglitazónom odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou pioglitazónom u všetkých pacientov. Liečbu pioglitazónom nie je možné začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT >2,5-násobok horného limitu normy) alebo s akýmkoľvek inými prejavmi ochorenia pečene.

Po začatí liečby pioglitazónom sa odporúča kontrolovať hladiny pečeňových enzýmov v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby. Ak počas liečby pioglitazónom dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT na 3-násobok hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa majú čím skôr znovu skontrolovať. Ak hodnoty ALT zostanú >3-násobok hornej hranice normy, liečbu je nutné ukončiť. V prípade rozvoja známkov dysfunkcie pečene, ako je napr. nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, sa musia skontrolovať hladiny pečeňových enzýmov. O tom, či bude pacient naďalej užívať pioglitazón, rozhodne klinické zhodnotenie stavu a laboratórne vyšetrenia. Ak sa u pacienta spozoruje žltacka, liek je nutné vysadiť.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických štúdiách s pioglitazónom sa pozorovalo na dávke závislé zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré mohlo nastať kvôli hromadeniu tuku a v niektorých prípadoch v spojení s retenciou tekutín. V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti príznakom srdcového zlyhania, a preto sa má u pacientov starostlivo sledovať ich hmotnosť. Súčasťou liečby cukrovky je aj diéta. Pacientov je potrebné poučiť o nutnosti prísneho dodržiavania diéty s obmedzeným príjmom kalórií.

Hematológia

Počas liečby pioglitazónom sa pozorovalo mierne zníženie hladiny hemoglobínu (relatívne zníženie o

4%) a hematokritu (relatívne zníženie o 4,1%) v súlade s hemodilúciou. Podobné zmeny boli pozorované u pacientov liečených metformínom (relatívne zníženie hemoglobínu o 3-4% a hematokritu o 3,6-4,1%) a v menšom rozsahu pre sulfonylmočovinu a inzulín (relatívne zníženie hemoglobínu o 1-2% a hematokritu o 1-3,2%) v porovnávacích kontrolovaných štúdiách s pioglitazónom.

Hypoglykémia

Ako následok zvýšenia inzulínovej senzitivity existuje u pacientov, ktorí sa liečia pioglitazónom v rámci dvojitej alebo trojitej perorálnej liečby so sulfonylmočovinou alebo dvojitej liečby s inzulínom, riziko vzniku hypoglykémie závislej od dávky, preto môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylmočoviny alebo inzulínu.

Ochorenia oka

Pri liečbe thiazolidindiónmi, vrátane pioglitazónu, boli v rámci postmarketingového sledovania hlásené nové prípady vzniku, prípadne zhoršenia diabetického makulárneho edému so znížením zrakovej ostrosti. Mnohí z týchto pacientov hlásili súčasný výskyt periférnych opuchov. Nie je jasné, či existuje priama súvislosť medzi pioglitazónom a makulárnym edémom, predpisujúci lekári si však majú byť vedomí možnosti vzniku makulárneho edému, pokiaľ pacienti udávajú poruchy zrakovej ostrosti; v týchto prípadoch by mala byť zvážená príslušná oftalmologická starostlivosť.

Iné

Zvýšený výskyt zlomenín u žien bol pozorovaný v súhrnnej analýze zlomenín ako nežiaducich účinkov z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdií, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.

Zlomeniny boli pozorované u 2,6% žien liečených pioglitazónom v porovnaní s 1,7% žien liečených komparátorom. Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

Vypočítaná incidencia zlomenín bola 1,2 fraktúr na 100 rok liečených pacientok pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 rok liečených pacientok komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je teda 0,8 fraktúr na 100 rok liečených pacientok.

V 3,5 ročnej štúdii kardiovaskulárneho rizika PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 pacientok liečených pioglitazónom (5,1%; 1 fraktúra na 100 rok liečených pacientok) v porovnaní s 23 z 905 pacientok liečených komparátorom (2,5%; 0,5 fraktúr na 100 rok liečených pacientok). U mužov liečených pioglitazónom nebolo pozorované zvýšenie početnosti výskytu zlomenín (1,7%) oproti komparátoru (2,1%).

Riziko zlomenín by sa malo brať do úvahy počas dlhodobej liečby žien pioglitazónom.

V dôsledku zvýšenia účinku inzulínu môže liečba pioglitazónom viesť k obnoveniu ovulácie u pacientiek so syndrómom polycystických ovárií. U týchto pacientiek môže existovať riziko otehotnenia. Pacientky si musia byť vedomé rizika tehotenstva a ak si ho želajú alebo ak nastane, liečbu pioglitazónom je nutné ukončiť (pozri časť 4.6).

Pioglitazón sa má užívať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov (napr. gemfibrozil) alebo induktorov (napr. rifampicín) cytochrómu P450 2C8. Glykemickú kompenzáciu je potrebné starostlivo monitorovať. Je potrebné tiež zvážiť úpravu dávky pioglitazónu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu (pozri časť 4.5).

Tablety Pioglitazone Krka obsahujú monohydrát laktózy a preto sa nesmú predpisovať pacientom so zriedkavou vrodennou galaktózovou intoleranciou, Lapp-laktázovou deficienciou alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón neovplyvňuje významne farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumonu a metformínu. Nezdá sa, že by súčasné podanie pioglitazónu so sulfonfylmočovinou ovplyvnilo jej farmakokinetiku.

V štúdiách vykonaných u človeka sa nezistila indukcia hlavných indukovateľných podtypov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* štúdiách sa nezistila inhibícia žiadneho podtypu cytochrómu P450. Z toho dôvodu sa nepredpokladajú interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami, napr. perorálne kontraceptíva, cyklosporín, antagonisti kalciového kanála a inhibitory HMGCōA reduktázy.

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibitor cytochrómu P450 2C8) vedie k trojnásobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu. Keďže existuje možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov závislých na dávke, môže byť potrebné znížiť dávku pioglitazónu pri súčasnom podávaní s gemfibrozilom. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4). Súčasné podávanie pioglitazónu s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k 54%-nému zníženiu AUC pioglitazónu. Pri súčasnom podávaní s rifampicínom môže byť potrebné zvýšiť dávku pioglitazónu. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o bezpečnom použití pioglitazónu počas tehotenstva. V štúdiách s pioglitazónom vykonaných na zvieratách sa pozorovalo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať zníženiu hyperinzulinémie u matky a zvýšeniu inzulínovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu. Význam tohto mechanizmu u ľudí nie je známy, a preto sa pioglitazón nesmie používať počas tehotenstva.

Laktácia

Pioglitazón sa nachádzal v mlieku dojčiacich potkanov. Nie je známe, či sa pioglitazón vylučuje do ľudského mlieka. Z toho dôvodu sa pioglitazón nesmie podávať dojčiacim ženám.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na zvieratách nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie, impregnáciu alebo index fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pioglitazón nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí majú skúsenosti s poruchou videnia majú byť upozornení pred riadením vozidiel alebo obsluhou strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli častejšie ako pri placebe ($\geq 0,5\%$) a ktoré nepredstavovali ojedinelý prípad u pacientov užívajúcich pioglitazón v dvojito zaslepených štúdiách, sú zoradené v súlade s MedDRA podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Výskyt je definovaný nasledovne:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej

incidencie a závažnosti.

Tabuľka nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Monoterapia	Kombinácia			
		s metformínom	so sulfonylmočovinou	s metformínom a sulfonylmočovinou	s inzulínom
Infekcie a nákazy					
infekcie horných dýchacích ciest	časté	časté	časté	časté	časté
bronchitída					časté
sinusitída	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému					
anémia		časté			
Poruchy imunitného systému					
Precitlivenosť a alergické reakcie ¹	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy					
hypoglykémia			menej časté	veľmi časté	časté
zvýšenie chuti do jedla			menej časté		
Poruchy nervového systému					
hypestézia	časté	časté	časté	časté	časté
bolesť hlavy		časté	menej časté		
točenie hlavy			časté		
insomnia	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy oka					
poruchy videnia ²	časté	časté	menej časté		
makulárny edém ²³	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo			menej časté		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
srdcové zlyhanie ⁴					časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)					
rakovina močového mechúra	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					

dyspnoe					časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu					
flatulencia		menej časté	časté		
Poruchy kože a podkožného tkaniva					
potenie			menej časté		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					
zlomenina kostí ⁵	časté	časté	časté	časté	časté
artralgia		časté		časté	časté
bolesť chrbta					časté
Poruchy obličiek a močových ciest					
hematúria		časté			
glykozúria			menej časté		
proteinúria			menej časté		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					
erektálna dysfunkcia		časté			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					
edém					veľmi časté
únava			menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁶	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy				časté	
zvýšená hladina laktátdehydrogenázy			menej časté		
zvýšená hladina alanínaminotransferázy ⁷	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme

Popis vybraných nežiaducich účinkov

¹ Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivenosti u pacientov liečených pioglitazónom. Tieto reakcie zahŕňujú anafylaxiu, angioedém a žihľavku.

² Boli hlásené poruchy zraku, najmä na začiatku liečby, a súviseli so zmenami hladiny glukózy v krvi kvôli dočasnej zmene pružnosti a indexu lomu šošoviek tak ako je to vidieť aj u iných hypoglykemických liečebných postupov.

³ V kontrolovaných klinických štúdiách bol pozorovaný výskyt edémov u 6-9% pacientov liečených pioglitazónom viac ako rok. Výskyt edémov v porovnávacích skupinách (sulfonylmočovina, metformín) bol 2-5%. Opuchy boli mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovali ukončenie liečby.

⁴ V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt srdcového zlyhania pri liečbe pioglitazónom rovnaký ako pri placebe alebo v skupine liečenej metformínom alebo sulfonylmočovinou, ale bol zvýšený pri podávaní v kombinovanej liečbe s inzulínom. V štúdií s pacientami s preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bol výskyt závažného srdcového zlyhania o 1,6% vyšší s

pioglitazónom ako s placebom, keď boli tieto pridané k liečbe zahrnujúcej inzulín. Avšak v tejto štúdii to nevedlo k zvýšeniu mortality. Pri podávaní pioglitazónu bolo pozorované srdcové zlyhanie v praxi zriedkavo, ale častejšie keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

⁵ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduci účinok v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.

Bol pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín u žien užívajúcich pioglitazón (2,6%) v porovnaní s komparátorom (1,7%). Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3%) oproti komparátoru (1,5%). V 3,5 ročnej štúdii PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 (5,1%) pacientok liečených pioglitazónom v porovnaní so zlomeninami u 23 z 905 (2,5%) pacientok liečených komparátorom. U mužov liečených pioglitazónom (1,7%) nebolo pozorované zvýšenie rizika zlomenín oproti komparátoru (2,1%).

⁶ V porovnávacích kontrolovaných štúdiách s iným liekom bol pri podávaní pioglitazónu ako monoterapie priemerný prírastok telesnej hmotnosti 2-3 kg za rok. Toto bolo podobne pozorované v aktívnej porovnávacej skupine so sulfonfylmočovinou. V kombinovaných štúdiách pioglitazónu pridávaného k metformínu bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 1,5 kg za rok a v kombinácii pioglitazónu so sulfonfylmočovinou 2,8 kg. V porovnávacích skupinách po pridaní sulfonfylmočoviny k metformínu sa telesná hmotnosť zvýšila v priemere o 1,3 kg a po pridaní metformínu k sulfonfylmočovine sa znížila v priemere o 1,0 kg.

⁷ V klinických štúdiách s pioglitazónom bol výskyt zvýšenia ALT nad trojnásobok horného limitu normy rovnaký ako po placebe, ale nižší ako v porovnávacích skupinách s metformínom alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné hladiny pečevých enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené. Počas postmarketingového sledovania sa zriedkavo vyskytli prípady zvýšenia hodnôt pečevých enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie. Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak príčinný vzťah nebol potvrdený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy V klinických štúdiách pacienti užívali vyššie dávky pioglitazónu ako je najvyššia odporúčaná dávka 45 mg denne. Maximálna zaznamenaná dávka 120 mg/deň počas štyroch dní, potom 180 mg/deň počas siedmich dní bola bez akýchkoľvek príznakov.

Pri kombinovanej liečbe so sulfonfylmočovinou alebo inzulínom môže dôjsť k hypoglykémii.

Liečba

V prípade predávkovania je nutné začať symptomatickú liečbu a všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu diabetes mellitus, antidiabetikum, vrátane inzulínu; ATC kód: A10BG03.

Mechanizmus účinku

Účinky pioglitazónu sú pravdepodobne sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že

pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gamma receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), ktorá vedie k zvýšeniu citlivosti na inzulín v bunkách pečene, tukového tkaniva a kostrového svalstva u zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vplyvom liečby pioglitazónom zlepšuje kontrola glykémie nalačno aj po jedle. Lepšia kontrola glykémie je spojená so znížením plazmatických koncentrácií inzulínu nalačno aj po jedle.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA1C \geq 8\%$ po prvých 6 mesiacoch liečby), bolo predĺžené trvanie klinickej štúdie porovnávajúcej monoterapiu pioglitazónom s monoterapiou gliklazidom. Analýza podľa Kaplan-Meiera preukázala kratší čas do zlyhania liečby u pacientov liečených gliklazidom v porovnaní s pioglitazónom. Kontrola glykémie (definovaná ako $HbA1C \leq 8\%$) sa po dvoch rokoch udržala u 69% pacientov liečených pioglitazónom v porovnaní s 50% pacientov liečených gliklazidom. V dvojročnej štúdii porovnávajúcej kombinované podávanie metformínu spolu s pioglitazónom alebo gliklazidom bola kontrola glykémie meraná ako priemerná zmena $HbA1C$ od počiatočnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie $HbA1C$ menšie u pioglitazónu v porovnaní s gliklazidom.

V placebom kontrolovanej štúdii boli pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek trojmesačnému obdobiu optimalizácie liečby inzulínom randomizovaní k liečbe pioglitazónom alebo placebom podávaným po dobu 12 mesiacov. Pacienti užívajúcí pioglitazón mali priemerné zníženie $HbA1c$ o 0,45% v porovnaní s pacientami, ktorí pokračovali v podávaní samotného inzulínu a v skupine pacientov liečených pioglitazónom došlo ku zníženiu dávky inzulínu.

Analýza HOMA ukázala, že pioglitazón zlepšuje funkciu beta-buniek a rovnako zvyšuje senzitivitu na inzulín. Dvojročné klinické štúdie ukázali pretrvávanie tohto účinku.

V jednoročných klinických štúdiách pioglitazón viedol ku štatisticky významnému zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní s počiatočným stavom.

Účinok pioglitazónu (45 mg v monoterapii verus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v malej štúdii trvajúcej 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným zvýšením telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, zatiaľčo podiel extra-abdominálneho tuku bol zvýšený. Zmeny distribúcie telového tuku účinkom pioglitazónu boli sprevádzané zlepšením inzulínovej senzitivity. Vo väčšine klinických štúdií sa v porovnaní s placebom pozorovalo zníženie celkovej plazmatickej hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu, s malým, ale klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu.

Pri porovnaní s placebom, metformínom a gliklazidom v klinických štúdiách trvajúcich až 2 roky pioglitazón redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. V porovnaní s placebom pioglitazón štatisticky významne nezvyšil hladinu LDL cholesterolu, zatiaľčo u metformínu a gliklazidu bolo pozorované jej zníženie. V 20-týždňovej štúdii pioglitazón redukoval hladinu triglyceridov nalačno a tiež zlepšil postprandiálnu hypertriglyceridémiu svojím účinkom na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v pečeni. Tieto účinky boli nezávislé od účinkov pioglitazónu na glykémiu a boli štatisticky významne odlišné od účinkov glibenklamidu.

V štúdii PROactive so sledovaním kardiovaskulárnych výsledkov liečby bolo 5 238 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením randomizovaných k podávaniu pioglitazónu alebo placeba k už existujúcej antidiabetickej a kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Populácia štúdie mala vekový priemer 62 rokov; priemerné trvanie diabetu bolo 9,5 roka. Približne tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonfylmočovinou. Vhodní pacienti museli trpieť na jedno alebo viac nasledovných ochorení: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánny kardiálny zákrok alebo bypass koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, ischemické ochorenie srdca alebo periférne arteriálne obštrukčné ochorenie. Takmer polovica pacientov mala už v minulosti infarkt myokardu a

približne 20% malo mozgovú príhodu. Približne polovica populácie štúdie splňala aspoň dve z kardiovaskulárnych vstupných kritérií. Takmer všetci (95%) dostávali kardiovaskulárne lieky (beta-blokátory, ACE inhibítory, antagonisti angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála, nitráty, diuretiká, aspirín, statíny, fibráty).

Hoci štúdia zlyhala z hľadiska primárneho endpointu, ktorým bola kombinácia mortality z rôznych príčin, nefatálneho infarktu myokardu, mozgovej príhody, akútneho koronárneho syndrómu, amputácie nohy, koronárnej revaskularizácie a revaskularizácie nohy, výsledky naznačujú, že neexistujú žiadne dlhodobé kardiovaskulárne problémy súvisiace s podávaním pioglitazónu. Avšak, výskyt edému, prírastku na hmotnosti a srdcového zlyhania sa zvýšil. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie mortality zo srdcového zlyhania.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pioglitazónom s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich s diabetes mellitus 2. typu. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pioglitazón sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie nezmeneného pioglitazónu v plazme sa obvyčajne dosiahnu 2 hodiny po jeho podaní. V dávkovom intervale 2-60 mg sa zistilo proporcionálne zvyšovanie koncentrácie liečiva v plazme v závislosti od veľkosti podanej dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4-7 dňoch podávania lieku. Opakované podávanie lieku nevedie ku kumulácii liečiva ani jeho metabolitov. Príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie liečiva. Absolútna biologická dostupnosť pioglitazónu je vyššia ako 80%.

Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem pioglitazónu u ľudí je 0,25 l/kg. Pioglitazón a všetky jeho aktívne metabolity sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny (>99%).

Biotransformácia

Pioglitazón sa rozsiahle metabolizuje v pečeni hydroxyláciou alifatických metylénových skupín, k čomu dochádza prevažne prostredníctvom cytochrómov P450 2C8, hoci v malom rozsahu sa týchto procesov môžu zúčastniť aj iné izoformy. Tri zo šiestich identifikovaných metabolitov sú aktívne (M-II, M-III a M-IV). Ak vezmeme do úvahy aktivitu, koncentrácie a väzbu na plazmatické bielkoviny, pioglitazón a metabolit M-III majú rovnakú účinnosť. Príspevok metabolitu M-IV k účinnosti je približne trojnásobný v porovnaní s pioglitazónom, kým aktivita metabolitu M-II je minimálna.

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázalo, že by pioglitazón inhiboval niektorý podtyp cytochrómu P450. U ľudí sa nedokázala indukcia hlavných indukovateľných izoenzýmov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumonu a metformínu. Súbežné podávanie pioglitazónu s gemfibrozilom (inhibitor cytochrómu P450 2C8) alebo s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k zvýšeniu resp. zníženiu plazmatickej koncentrácie pioglitazónu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

U ľudí sa po perorálnom podaní rádioaktívne označeného pioglitazónu vyššia úroveň rádioaktivity zachytila v stolici (55%) a nižšia úroveň v moči (45%). U zvierat je možné stanoviť v moči alebo v stolici len malé množstvo nezmeneného pioglitazónu. U človeka je priemerný polčas eliminácie nezmeneného pioglitazónu z plazmy 5–6 hodín a jeho aktívnych metabolitov 16–23 hodín.

Staršie osoby

U 65-ročných a starších osôb je farmakokinetika pioglitazónu v rovnovážnom stave podobná ako u mladých osôb.

Poruchy funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšie plazmatické koncentrácie pioglitazónu a jeho metabolitov ako osoby s normálnou funkciou obličiek, hoci hodnota perorálneho klirensu východiskovej nemetabolizovanej látky je podobná. Z toho dôvodu sa nemení koncentrácia voľného (neviazaného) pioglitazónu.

Poruchy funkcie pečene

Celková plazmatická koncentrácia pioglitazónu sa mení iba pri zväčšení distribučného objemu. Z toho dôvodu je vlastný klirens znížený spolu s vyšším podielom voľnej frakcie pioglitazónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách sa po opakovanom podávaní pioglitazónu myšiam, potkanom, psom a opiciam konštantne pozorovalo zvýšenie objemu plazmy spojené s hemodilúciou, anémiou a reverzibilnou excentrickou hypertrofiou srdca. Okrem toho sa zistilo zvýšenie ukládanie tuku a infiltrácia. Tieto nálezy boli pozorované u všetkých druhov pri plazmatických koncentráciách ≤ 4 -násobok expozície voči lieku v klinickej praxi. V štúdiách na zvieratách sa zistilo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať účinku pioglitazónu na zníženie hyperinzulinémie u matky a zvýšenie inzulinovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu.

V početných *in vitro* aj *in vivo* štúdiách skúmajúcich genotoxický potenciál sa táto vlastnosť u pioglitazónu nepotvrdila. U potkanov dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 2 roky sa pozoroval zvýšený výskyt hyperplázie (u samcov a samíc) a nádorov močového mechúra (u samcov).

Vznik a prítomnosť močových kameňov s následným podráždením a hyperpláziou boli stanovené ako mechanický základ pre pozorovanie tumorogénnej odpovede u samčích potkanov. 24-mesačná mechanická štúdia u samčích potkanov preukázala, že podávanie pioglitazónu vplyva na zvýšený výskyt hyperplastických zmien v močovom mechúre. Diétna acidifikácia výrazne znížila, ale neodstránila výskyt nádorov. Prítomnosť mikrokryštálov zhoršil hyperplastickú odpoveď, ale nebol považovaný za primárnu príčinu hyperplastických zmien. Vplyv na ľudí, vzhľadom na tumorogénnu odpoveď u samcov potkanov, nemožno vylúčiť.

U myší oboch pohlaví sa nepozorovala žiadna tumorogénna odpoveď na pioglitazón. Hyperplázia močového mechúra sa nezistila u psov ani u opíc dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 12 mesiacov.

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) viedla liečba ďalšími dvoma tiazolidíndiónmi k zvýšenému počtu nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA): klinickým použitím pioglitazónu sa nepredpokladajú žiadne vplyvy na životné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Hyprolóza (E463)
Sodná soľ karmelózy
Magneziumstearát (E572)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Al/PVC – Al fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 98 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

14 tabliet: EU/1/11/723/001

28 tabliet: EU/1/11/723/002

30 tabliet: EU/1/11/723/003

56 tabliet: EU/1/11/723/004

60 tabliet: EU/1/11/723/005

90 tabliet: EU/1/11/723/006

98 tabliet: EU/1/11/723/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2012 Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 30 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 176,46 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety sú biele až takmer biele, okrúhle so skosenými hranami (priemer 8,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pioglitazón je indikovaný na druhú a tretiu líniu liečby diabetes mellitus 2. typu, ako je opísané nižšie:

ako **monoterapia**

- u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadvahou) nedostatočne kompenzovaných diétou a fyzickou aktivitou, pre ktorých nie je metformín vhodný z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie;

ako **dvojité perorálna liečba** v kombinácii

- so sulfonylmočovinou, iba u dospelých pacientov s intoleranciou metformínu alebo pre ktorých je metformín kontraindikovaný, s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie sulfonylmočovinou.
- Pioglitazón je tiež indikovaný na kombináciu s inzulínom u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou inzulínom, pre ktorých je metformín z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie nevhodný (pozri časť 4.4).

Po začatí liečby pioglitazónom má byť odpoveď pacientov posúdená po 3-6 mesiacoch (napr. zníženie HbA1c). Pokiaľ u pacientov nebola dosiahnutá adekvátna odpoveď, liečba pioglitazónom má byť ukončená. Vzhľadom k potenciálnemu riziku pri dlhodobej liečbe, má byť potvrdené pretrvávanie dosiahnutého prínosu liečby pri nasledujúcich bežných kontrolách (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úvodná dávka pioglitazónu môže byť 15 mg alebo 30 mg raz denne. Dávka sa môže postupne zvyšovať až do 45 mg raz denne.

V prípade kombinácie s inzulínom je možné pokračovať v súčasnej dávke inzulínu aj po začatí liečby pioglitazónom. Ak sa u pacientov objaví hypoglykémia, dávka inzulínu sa má znížiť.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Lekári majú liečbu začať s najnižšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu >4 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). O použití u dialyzovaných pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje, preto sa pioglitazón nemá používať v tejto skupine pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa pioglitazón nemá používať (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pioglitazónu u detí mladších ako 18 rokov sa doteraz nestanovovala. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Tablety s obsahom pioglitazónu sa užívajú perorálne raz denne bez ohľadu na príjem potravy. Tablety sa majú zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Pioglitazón je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.,
- srdcovým zlyhaním alebo anamnézou srdcového zlyhania (štádiá NYHA I až IV),
- poruchou funkcie pečene,
- diabetickou ketoacidózou,
- s prebiehajúcou rakovinou močového mechúra alebo anamnézou rakoviny močového mechúra,
- s nepreskúmanou makroskopickou hematúriou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Pioglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže viesť k exacerbácii alebo precipitácii srdcového zlyhania. V prípade liečby pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre vznik kongestívneho srdcového zlyhania (napr. predchádzajúci infarkt myokardu alebo symptomatická ischemická choroba srdca, alebo starší pacienti), by mali lekári začať s najnižšou dostupnou dávkou a postupne dávku zvyšovať. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti alebo edém, najmä u osôb so zníženou srdcovou rezervou. U pacientov liečených pioglitazónom v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania boli hlásené postmarketingové prípady srdcového zlyhania. U pacientov, u ktorých sa pioglitazón používa v kombinácii s inzulínom, by sa mali sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti a edém. Keďže inzulín a pioglitazón môžu viesť k retencii tekutín, ich súčasné podanie môže zvyšovať riziko opuchov.

V prípade zhoršenia funkcie srdca sa musí pioglitazón vysadiť.

S pacientami vo veku do 75 rokov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bola vykonaná štúdia s pioglitazónom sledujúca kardiovaskulárne výsledky liečby. Pioglitazón alebo placebo boli pridané k už existujúcej antidiabetickej alebo kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Táto štúdia preukázala zvýšenie hlásení o srdcovom zlyhaní, ktoré však nevedlo k zvýšeniu mortality v tejto štúdii.

Staršie osoby

Kvôli zvýšenému nebezpečenstvu vážneho srdcového zlyhania treba u starších pacientov zvážiť súčasné užívanie spolu s inzulínom.

S ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomenín a srdcového zlyhania) treba u starších osôb pred liečbou a počas nej zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Rakovina močového mechúra

Prípady karcinómu močového mechúra boli v meta-analýzach kontrolovaných klinických štúdiách hlásené častejšie v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %), než v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31 P=0,029). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia sledovanému lieku menšia než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinómu močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupine pioglitazónu a 2 prípady (0,02 %) v kontrolnej skupine. Dostupné epidemiologické údaje tiež naznačujú nízke zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, hlavne u pacientov liečených najdlhšiu dobu najvyššími kumulatívnymi dávkami. Po krátkodobej liečbe možné riziko nemôže byť vylúčené.

Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyhodnotiť rizikové faktory rakoviny močového mechúra (medzi riziká patria vek, fajčenie v anamnéze, expozícia niektorých pracovných alebo chemoterapeutických prípravkov, napr. cyklofosfamidu alebo ak je pacient pred liečbou ožarovaný v oblasti panvy). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť akúkoľvek makroskopickú hematúriu.

Pri výskyte symptómov makroskopickej hematúrie alebo iných symptómov (napr. dyzúrie alebo nutkania na močenie) vyskytujúcich sa počas liečby majú pacienti bezodkladne kontaktovať svojho lekára.

Sledovanie funkcie pečene

Počas postmarketingového sledovania sa opísali zriedkavé prípady hepatocelulárnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Z toho dôvodu sa u pacientov liečených pioglitazónom odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou pioglitazónom u všetkých pacientov. Liečbu pioglitazónom nie je možné začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT >2,5-násobok horného limitu normy) alebo s akýmkoľvek inými známami ochorenia pečene.

Po začatí liečby pioglitazónom sa odporúča kontrolovať hladiny pečeňových enzýmov v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby. Ak počas liečby pioglitazónom dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT na 3-násobok hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa majú čím skôr znovu skontrolovať. Ak hodnoty ALT zostanú >3-násobok hornej hranice normy, liečbu je nutné ukončiť. V prípade rozvoja príznakov dysfunkcie pečene, ako je napr. nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, sa musia skontrolovať hladiny pečeňových enzýmov. O tom, či bude pacient naďalej užívať pioglitazón, rozhodne klinické zhodnotenie stavu a laboratórne vyšetrenia. Ak sa u pacienta spozoruje žltáčka, liek je nutné vysadiť.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických štúdiách s pioglitazónom sa pozorovalo na dávke závislé zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré mohlo nastať kvôli hromadeniu tuku a v niektorých prípadoch v spojení s retenciou tekutín. V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti príznakom srdcového zlyhania, a preto sa má u pacientov starostlivo sledovať ich hmotnosť. Súčasťou liečby cukrovky je aj diéta. Pacientov je potrebné poučiť o nutnosti prísneho dodržiavania diéty s obmedzeným príjmom kalórií.

Hematológia

Počas liečby pioglitazónom sa pozorovalo mierne zníženie hladiny hemoglobínu (relatívne zníženie o 4%) a hematokritu (relatívne zníženie o 4,1%) v súlade s hemodilúciou. Podobné zmeny boli

pozorované u pacientov liečených metformínom (relatívne zníženie hemoglobínu o 3-4% a hematokritu o 3,6-4,1%) a v menšom rozsahu pre sulfonylmočovinu a inzulín (relatívne zníženie hemoglobínu o 1-2% a hematokritu o 1-3,2%) v porovnávacích kontrolovaných štúdiách s pioglitazónom.

Hypoglykémia

Ako následok zvýšenia inzulínovej senzitivity existuje u pacientov, ktorí sa liečia pioglitazónom v rámci dvojitej alebo trojitej perorálnej liečby so sulfonylmočovinou alebo dvojitej liečby s inzulínom, riziko vzniku hypoglykémie závislej od dávky, preto môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylmočoviny alebo inzulínu.

Ochorenia oka

Pri liečbe thiazolidindiónmi, vrátane pioglitazónu, boli v rámci postmarketingového sledovania hlásené nové prípady vzniku, prípadne zhoršenia diabetického makulárneho edému so znížením zrakovej ostrosti. Mnohí z týchto pacientov hlásili súčasný výskyt periférnych opuchov. Nie je jasné, či existuje priama súvislosť medzi pioglitazónom a makulárnym edémom, predpisujúci lekári si však majú byť vedomí možnosti vzniku makulárneho edému, pokiaľ pacienti udávajú poruchy zrakovej ostrosti; v týchto prípadoch by mala byť zvážená príslušná oftalmologická starostlivosť.

Iné

Zvýšený výskyt zlomenín u žien bol pozorovaný v súhrnnej analýze zlomenín ako nežiaducich účinkov z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdií, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.

Zlomeniny boli pozorované u 2,6% žien liečených pioglitazónom v porovnaní s 1,7% žien liečených komparátorom. Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

Vypočítaná incidencia zlomenín bola 1,9 fraktúr na 100 rok liečených pacientok pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 rok liečených pacientok komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je teda 0,8 fraktúr na 100 rok liečených pacientok.

V 3,5 ročnej štúdii kardiovaskulárneho rizika PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 pacientok liečených pioglitazónom (5,1%; 1 fraktúra na 100 rok liečených pacientok) v porovnaní s 23 z 905 pacientok liečených komparátorom (2,5%; 0,5 fraktúr na 100 rok liečených pacientok). U mužov liečených pioglitazónom nebolo pozorované zvýšenie početnosti výskytu zlomenín (1,7%) oproti komparátoru (2,1%).

Riziko zlomenín by sa malo brať do úvahy počas dlhodobej liečby žien pioglitazónom.

V dôsledku zvýšenia účinku inzulínu môže liečba pioglitazónom viesť k obnoveniu ovulácie u pacientiek so syndrómom polycystických ovárií. U týchto pacientiek môže existovať riziko otehotnenia. Pacientky si musia byť vedomé rizika tehotenstva a ak si ho želajú alebo ak nastane, liečbu pioglitazónom je nutné ukončiť (pozri časť 4.6).

Pioglitazón sa má užívať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov (napr. gemfibrozil) alebo induktorov (napr. rifampicín) cytochrómu P450 2C8. Glykemickú kompenzáciu je potrebné starostlivo monitorovať. Je potrebné tiež zvážiť úpravu dávky pioglitazónu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu (pozri časť 4.5).

Tablety Pioglitazone Krkau obsahujú monohydrát laktózy a preto sa nesmú predpisovať pacientom so zriedkavou vrodenu galaktózovou intoleranciou, Lapp-laktázovou deficienciou alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón neovplyvňuje významne farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumonu a metformínu. Nezdá sa, že by súčasné podanie pioglitazónu so sulfonfylmočovinou ovplyvnilo jej farmakokinetiku.

V štúdiách vykonaných u človeka sa nezistila indukcia hlavných indukovateľných podtypov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* štúdiách sa nezistila inhibícia žiadneho podtypu cytochrómu P450. Z toho dôvodu sa nepredpokladajú interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami, napr. perorálne kontraceptíva, cyklosporín, antagonisti kalciového kanála a inhibitory HMGCoA reduktázy.

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibitor cytochrómu P450 2C8) vedie k trojnásobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu. Keďže existuje možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov závislých na dávke, môže byť potrebné znížiť dávku pioglitazónu pri súčasnom podávaní s gemfibrozilom. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4). Súčasné podávanie pioglitazónu s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k 54%-nému zníženiu AUC pioglitazónu. Pri súčasnom podávaní s rifampicínom môže byť potrebné zvýšiť dávku pioglitazónu. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o bezpečnom použití pioglitazónu počas tehotenstva. V štúdiách s pioglitazónom vykonaných na zvieratách sa pozorovalo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať zníženiu hyperinzulinémie u matky a zvýšeniu inzulínovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu. Význam tohto mechanizmu u ľudí nie je známy, a preto sa pioglitazón nesmie používať počas tehotenstva.

Laktácia

Pioglitazón sa nachádzal v mlieku laktujúcich potkanov. Nie je známe, či sa pioglitazón vylučuje do ľudského mlieka. Z toho dôvodu sa pioglitazón nesmie podávať dojčiacim ženám.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na zvieratách nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie, impregnáciu alebo index fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pioglitazone Krka nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí majú skúsenosti s poruchou videnia majú byť upozornení pred riadením vozidiel alebo obsluhou strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli častejšie ako pri placebe ($\geq 0,5\%$) a ktoré nepredstavovali ojedinelý prípad u pacientov užívajúcich pioglitazón v dvojito zaslepených štúdiách, sú zoradené v súlade s MedDRA podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Výskyt je definovaný nasledovne:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej incidencie a závažnosti.

Tabuľka nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Monoterapia	Kombinácia			
		s metformínom	so sulfonylmočovinou	s metformínom a sulfonylmočovinou	s inzulínom
Infekcie a nákazy					
infekcie horných dýchacích ciest	časté	časté	časté	časté	časté
bronchitída					časté
sinusitída	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému					
anémia		časté			
Poruchy imunitného systému					
Precitlivenosť a alergické reakcie ¹	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy					
hypoglykémia			menej časté	veľmi časté	časté
zvýšenie chuti do jedla			menej časté		
Poruchy nervového systému					
hypestézia	časté	časté	časté	časté	časté
bolesť hlavy		časté	menej časté		
točenie hlavy			časté		
insomnia	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy oka					
poruchy videnia ²	časté	časté	menej časté		
makulárny edém ³	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo			menej časté		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
srdcové zlyhanie ⁴					časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)					
rakovina močového mechúra	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					
dyspnoe					časté
Poruchy					

gastrointestinálneho traktu					
flatulencia		menej časté	časté		
Poruchy kože a podkožného tkaniva					
potenie			menej časté		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					
zlomenina kostí ⁵	časté	časté	časté	časté	časté
artralgia		časté		časté	časté
bolesť chrbta					časté
Poruchy obličiek a močových ciest					
hematúria		časté			
glykozúria			menej časté		
proteinúria			menej časté		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					
erektálna dysfunkcia		časté			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					
edém					veľmi časté
únava			menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁶	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy				časté	
zvýšená hladina laktátdehydrogenázy			menej časté		
zvýšená hladina alanínaminotransferázy ⁷	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme

Popis vybraných nežiaducich účinkov

¹ Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivenosti u pacientov liečených pioglitazónom. Tieto reakcie zahŕňujú anafylaxiu, angioedém a žihľavku.

² Boli hlásené poruchy zraku, najmä na začiatku liečby, a súviseli so zmenami hladiny glukózy v krvi kvôli dočasnej zmene pružnosti a indexu lomu šošoviek ako je to vidieť aj u iných hypoglykemických liečebných postupov.

³ V kontrolovaných klinických štúdiách bol pozorovaný výskyt edémov u 6-9% pacientov liečených pioglitazónom viac ako rok. Výskyt edémov v porovnávacích skupinách (sulfonylmočovina, metformín) bol 2-5%. Opuchy boli mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovali ukončenie liečby.

⁴ V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt srdcového zlyhania pri liečbe pioglitazónom rovnaký ako pri placebe alebo v skupine liečenej metformínom alebo sulfonylmočovinou, ale bol zvýšený pri podávaní v kombinovanej liečbe s inzulínom. V štúdií s pacientami s preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bol výskyt závažného srdcového zlyhania o 1,6% vyšší s pioglitazónom ako s placebom, keď boli tieto pridané k liečbe zahrnujúcej inzulín. Avšak v tejto štúdií

to nevedlo k zvýšeniu mortality. Pri podávaní pioglitazónu bolo pozorované srdcové zlyhanie v praxi zriedkavo, ale častejšie keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

⁵ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduci účinok v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.

Bol pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín u žien užívajúcich pioglitazón (2,6%) v porovnaní s komparátorom (1,7%). Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

V 3,5 ročnej štúdii PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 (5,1%) pacientok liečených pioglitazónom v porovnaní so zlomeninami u 23 z 905 (2,5%) pacientok liečených komparátorom. U mužov liečených pioglitazónom (1,7%) nebolo pozorované zvýšenie rizika zlomenín oproti komparátoru (2,1%).

⁶ V porovnávacích kontrolovaných štúdiách s iným liekom bol pri podávaní pioglitazónu ako monoterapie priemerný prírastok telesnej hmotnosti 2-3 kg za rok. Toto bolo podobne pozorované v aktívnej porovnávacej skupine so sulfonfylmočovinou. V kombinovaných štúdiách pioglitazónu pridávaného k metformínu bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 1,5 kg za rok a v kombinácii pioglitazónu so sulfonfylmočovinou 2,8 kg. V porovnávacích skupinách po pridaní sulfonfylmočoviny k metformínu sa telesná hmotnosť zvýšila v priemere o 1,3 kg a po pridaní metformínu k sulfonfylmočovine sa znížila v priemere o 1,0 kg.

⁷ V klinických štúdiách s pioglitazónom bol výskyt zvýšenia ALT nad trojnásobok horného limitu normy rovnaký ako po placebe, ale nižší ako v porovnávacích skupinách s metformínom alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné hladiny pečenevých enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené. Počas postmarketingového sledovania sa zriedkavo vyskytli prípady zvýšenia hodnôt pečenevých enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie. Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak príčinný vzťah nebol potvrdený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

V klinických štúdiách pacienti užívali vyššie dávky pioglitazónu ako je najvyššia odporúčaná dávka 45 mg denne. Maximálna zaznamenaná dávka 120 mg/deň počas štyroch dní, potom 180 mg/deň počas siedmich dní bola bez akýchkoľvek príznakov.

Pri kombinovanej liečbe so sulfonfylmočovinou alebo inzulínom môže dôjsť k hypoglykémii.

Liečba

V prípade predávkovania je nutné začať symptomatickú liečbu a všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu diabetes mellitus, antidiabetikum, vrátane inzulínu; ATC kód: A10BG03.

Mechanizmus účinku Účinky pioglitazónu sú pravdepodobne sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), ktorá vedie k zvýšeniu citlivosti na

inzulín v bunkách pečene, tukového tkaniva a kostrového svalstva u zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vplyvom liečby pioglitazónom zlepšuje kontrola glykémie nalačno aj po jedle. Lepšia kontrola glykémie je spojená so znížením plazmatických koncentrácií inzulínu nalačno aj po jedle.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $\text{HbA1C} \geq 8\%$ po prvých 6 mesiacoch liečby), bolo predĺžené trvanie klinickej štúdie porovnávajúcej monoterapiu pioglitazónom s monoterapiou gliklazidom. Analýza podľa Kaplan-Meiera preukázala kratší čas do zlyhania liečby u pacientov liečených gliklazidom v porovnaní s pioglitazónom. Kontrola glykémie (definovaná ako $\text{HbA1C} \leq 8\%$) sa po dvoch rokoch udržala u 69% pacientov liečených pioglitazónom v porovnaní s 50% pacientov liečených gliklazidom. V dvojročnej štúdii porovnávajúcej kombinované podávanie metformínu spolu s pioglitazónom alebo gliklazidom bola kontrola glykémie meraná ako priemerná zmena HbA1C od počiatočnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie HbA1C menšie u pioglitazónu v porovnaní s gliklazidom.

V placebom kontrolovanej štúdii boli pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek trojmesačnému obdobiu optimalizácie liečby inzulínom randomizovaní k liečbe pioglitazónom alebo placebom podávaným po dobu 12 mesiacov. Pacienti užívajúcí pioglitazón mali priemerné zníženie HbA1c o 0,45% v porovnaní s pacientami, ktorí pokračovali v podávaní samotného inzulínu a v skupine pacientov liečených pioglitazónom došlo ku zníženiu dávky inzulínu.

Analýza HOMA ukázala, že pioglitazón zlepšuje funkciu beta-buniek a rovnako zvyšuje senzitivitu na inzulín. Dvojročné klinické štúdie ukázali pretrvávanie tohto účinku.

V jednoročných klinických štúdiách pioglitazón viedol ku štatisticky významnému zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní s počiatočným stavom.

Účinok pioglitazónu (45 mg v monoterapii versus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v malej štúdii trvajúcej 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným zvýšením telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, zatiaľčo podiel extra-abdominálneho tuku bol zvýšený. Zmeny distribúcie telového tuku účinkom pioglitazónu boli sprevádzané zlepšením inzulínovej senzitivity. Vo väčšine klinických štúdií sa v porovnaní s placebom pozorovalo zníženie celkovej plazmatickej hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu, s malým, ale klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu.

Pri porovnaní s placebom, metformínom a gliklazidom v klinických štúdiách trvajúcich až 2 roky pioglitazón redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. V porovnaní s placebom pioglitazón štatisticky významne nezvýšil hladinu LDL cholesterolu, zatiaľčo u metformínu a gliklazidu bolo pozorované jej zníženie. V 20-týždňovej štúdii pioglitazón redukoval hladinu triglyceridov nalačno a tiež zlepšil postprandiálnu hypertriglyceridémiu svojím účinkom na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v pečeni. Tieto účinky boli nezávislé od účinkov pioglitazónu na glykémiu a boli štatisticky významne odlišné od účinkov glibenklamidu.

V štúdii PROactive so sledovaním kardiovaskulárnych výsledkov liečby bolo 5 238 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením randomizovaných k podávaniu pioglitazónu alebo placeba k už existujúcej antidiabetickej a kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Populácia štúdie mala vekový priemer 62 rokov; priemerné trvanie diabetu bolo 9,5 roka. Približne tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonfylmočovinou. Vhodní pacienti museli trpieť na jedno alebo viacero z nasledujúcich ochorení: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánný kardiálny zákrok alebo bypass koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, ischemické ochorenie srdca alebo periférne arteriálne obštrukčné ochorenie. Takmer polovica pacientov mala už v minulosti infarkt myokardu a približne 20% malo mozgovú príhodu. Približne polovica populácie štúdie spĺňala aspoň dve z

kardiovaskulárnych vstupných kritérií. Takmer všetci (95%) dostávali kardiovaskulárne lieky (beta-blokátory, ACE inhibítory, antagonisti angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála, nitráty, diuretiká, aspirín, statíny, fibráty).

Hoci štúdia zlyhala z hľadiska primárneho endpointu, ktorým bola kombinácia mortality z rôznych príčin, nefatálneho infarktu myokardu, mozgovej príhody, akútneho koronárneho syndrómu, amputácie nohy, koronárnej revaskularizácie a revaskularizácie nohy, výsledky naznačujú, že neexistujú žiadne dlhodobé kardiovaskulárne problémy súvisiace s podávaním pioglitazónu. Avšak, výskyt edému, prírastku na hmotnosti a srdcového zlyhania sa zvýšil. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie mortality zo srdcového zlyhania.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pioglitazónom s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich s diabetes mellitus 2. typu. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pioglitazón sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie nezmeneného pioglitazónu v plazme sa obvyčajne dosiahnu 2 hodiny po jeho podaní. V dávkovom intervale 2-60 mg sa zistilo proporcionálne zvyšovanie koncentrácie liečiva v plazme v závislosti od veľkosti podanej dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4-7 dňoch podávania lieku. Opakované podávanie lieku nevedie ku kumulácii liečiva ani jeho metabolitov. Príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie liečiva. Absolútna biologická dostupnosť pioglitazónu je vyššia ako 80%.

Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem pioglitazónu u ľudí je 0,25 l/kg. Pioglitazón a všetky jeho aktívne metabolity sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny (>99%).

Biotransformácia

Pioglitazón sa rozsiahle metabolizuje v pečeni hydroxyláciou alifatických metylénových skupín, k čomu dochádza prevažne prostredníctvom cytochrómov P450 2C8, hoci v malom rozsahu sa týchto procesov môžu zúčastniť aj iné izoformy. Tri zo šiestich identifikovaných metabolitov sú aktívne (M-II, M-III a M-IV). Ak vezmeme do úvahy aktivitu, koncentrácie a väzbu na plazmatické bielkoviny, pioglitazón a metabolit M-III majú rovnakú účinnosť. Príspevok metabolitu M-IV k účinnosti je približne trojnásobný v porovnaní s pioglitazónom, kým aktivita metabolitu M-II je minimálna.

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázalo, že by pioglitazón inhiboval niektorý podtyp cytochrómu P450. U ľudí sa nedokázala indukcia hlavných indukovateľných izoenzýmov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenpropionu a metformínu. Súbežné podávanie pioglitazónu s gemfibrozilom (inhibitor cytochrómu P450 2C8) alebo s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k zvýšeniu resp. zníženiu plazmatickej koncentrácie pioglitazónu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

U ľudí sa po perorálnom podaní rádioaktívne označeného pioglitazónu vyššia úroveň rádioaktivity zachytila v stolici (55%) a nižšia úroveň v moči (45%). U zvierat je možné stanoviť v moči alebo v stolici len malé množstvo nezmeneného pioglitazónu. U človeka je priemerný polčas eliminácie nezmeneného pioglitazónu z plazmy 5–6 hodín a jeho aktívnych metabolitov 16–23 hodín.

Staršie osoby

U 65-ročných a starších osôb je farmakokinetika pioglitazónu v rovnovážnom stave podobná ako u mladých osôb.

Poruchy funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšie plazmatické koncentrácie pioglitazónu a jeho metabolitov ako osoby s normálnou funkciou obličiek, hoci hodnota perorálneho klirensu východiskovej nemetabolizovanej látky je podobná. Z toho dôvodu sa nemení koncentrácia voľného (neviazaného) pioglitazónu.

Poruchy funkcie pečene

Celková plazmatická koncentrácia pioglitazónu sa mení iba pri zväčšení distribučného objemu. Z toho dôvodu je vlastný klirens znížený spolu s vyšším podielom voľnej frakcie pioglitazónu..

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách sa po opakovanom podávaní pioglitazónu myšiam, potkanom, psom a opiciam konštantne pozorovalo zvýšenie objemu plazmy spojené s hemodilúciou, znížením a reverzibilnou excentrickou hypertrofiou srdca. Okrem toho sa zistilo zvýšené ukládanie tuku a infiltrácia. Tieto nálezy boli pozorované u všetkých druhov pri plazmatických koncentráciách ≤ 4 -násobok expozície voči lieku v klinickej praxi. V štúdiách na zvieratách sa zistilo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať účinku pioglitazónu na zníženie hyperinzulínémie u matky a zvýšenie inzulinovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu.

V početných *in vitro* aj *in vivo* štúdiách skúmajúcich genotoxický potenciál sa táto vlastnosť u pioglitazónu nepotvrdila. U potkanov dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 2 roky sa pozoroval zvýšený výskyt hyperplázie (u samcov a samíc) a nádorov močového mechúra (u samcov).

Vznik a prítomnosť močových kameňov s následným podráždením a hyperpláziou boli stanovené ako mechanický základ pre pozorovanie tumorogénnej odpovede u samčích potkanov. 24-mesačná mechanická štúdia u samčích potkanov preukázala, že podávanie pioglitazónu vplyva na zvýšený výskyt hyperplastických zmien v močovom mechúre. Diétna acidifikácia výrazne znížila, ale neodstránila výskyt nádorov. Prítomnosť mikrokryštálov zhoršil hyperplastickú odpoveď, ale nebol považovaný za primárnu príčinu hyperplastických zmien. Vplyv na ľudí, vzhľadom na tumorogénnu odpoveď u samcov potkanov, nemožno vylúčiť.

U myší oboch pohlaví sa nepozorovala žiadna tumorogénna odpoveď na pioglitazón. Hyperplázia močového mechúra sa nezistila u psov ani u opíc dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 12 mesiacov.

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) viedla liečba ďalšími dvoma tiazolidíndiódami k zvýšenému počtu nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA): klinickým použitím pioglitazónu sa nepredpokladajú žiadne vplyvy na životné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Hyprolóza (E463)
Sodná soľ karmelózy
Magnéziumstearát (E572)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Al/PVC – Al fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 98 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14 tabliet: EU/1/11/723/008

28 tabliet: EU/1/11/723/009

30 tabliet: EU/1/11/723/010

56 tabliet: EU/1/11/723/011

60 tabliet: EU/1/11/723/012

90 tabliet: EU/1/11/723/013

98 tabliet: EU/1/11/723/014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 45 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 45 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 264,68 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety sú biele až takmer biele, okrúhle so skosenými hranami s označením „45“ na jednej strane (priemer 10,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pioglitazón je indikovaný na druhú a tretiu líniu liečby diabetes mellitus 2. typu, ako je opísané nižšie:

ako **monoterapia**

- u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) nedostatočne kompenzovaných diétou a fyzickou aktivitou, pre ktorých nie je metformín vhodný z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie;

ako **dvojité perorálna liečba** v kombinácii

- so sulfonylmočovinou, iba u dospelých pacientov s intoleranciou metformínu alebo pre ktorých je metformín kontraindikovaný, s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie sulfonylmočovinou.
- Pioglitazón je tiež indikovaný na kombináciu s inzulínom u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou inzulínom, pre ktorých je metformín z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie nevhodný (pozri časť 4.4).

Po začatí liečby pioglitazónom má byť odpoveď pacientov posúdená po 3-6 mesiacoch (napr. zníženie HbA1c). Pokiaľ u pacientov nebola dosiahnutá adekvátna odpoveď, liečba pioglitazónom má byť ukončená. Vzhľadom k potenciálnemu riziku pri dlhodobej liečbe, má byť potvrdené pretrvávanie dosiahnutého prínosu liečby pri nasledujúcich bežných kontrolách (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úvodná dávka pioglitazónu môže byť 15 mg alebo 30 mg raz denne. Dávka sa môže postupne zvyšovať až do 45 mg raz denne.

V prípade kombinácie s inzulínom je možné pokračovať v súčasnej dávke inzulínu aj po začatí liečby pioglitazónom. Ak sa u pacientov objaví hypoglykémia, dávka inzulínu sa má znížiť.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Lekári majú liečbu začať s najnižšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu >4 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). O použití u dialyzovaných pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje, preto sa pioglitazón nemá používať v tejto skupine pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa pioglitazón nemá používať (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pioglitazónu u detí mladších ako 18 rokov sa doteraz nestanovovala. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Tablety s obsahom pioglitazónu sa užívajú perorálne raz denne bez ohľadu na príjem potravy. Tablety sa majú zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Pioglitazón je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- srdcovým zlyhaním alebo anamnézou srdcového zlyhania (štádiá NYHA I až IV),
- poruchou funkcie pečene,
- diabetickou ketoacidózou,
- s prebiehajúcou rakovinou močového mechúra alebo anamnézou rakoviny močového mechúra,
- s nepreskúmanou makroskopickou hematúriou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Pioglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže viesť k exacerbácii alebo precipitácii srdcového zlyhania. V prípade liečby pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre vznik kongestívneho srdcového zlyhania (napr. predchádzajúci infarkt myokardu alebo symptomatická ischemická choroba srdca, alebo starší pacienti), by mali lekári začať s najnižšou dostupnou dávkou a postupne dávku zvyšovať. U pacientov sa majú sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti alebo edém, najmä u osôb so zníženou srdcovou rezervou. U pacientov liečených pioglitazónom v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania boli hlásené postmarketingové prípady srdcového zlyhania. U pacientov, u ktorých sa pioglitazón používa v kombinácii s inzulínom, by sa mali sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti a edém. Keďže inzulín a pioglitazón môžu viesť k retencii tekutín, ich súčasné podanie môže zvyšovať riziko opuchov.

V prípade zhoršenia funkcie srdca sa musí pioglitazón vysadiť.

S pacientami vo veku do 75 rokov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bola vykonaná štúdia s pioglitazónom sledujúca kardiovaskulárne výsledky liečby. Pioglitazón alebo placebo boli pridané k už existujúcej antidiabetickej alebo kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Táto štúdia preukázala zvýšenie hlásení o srdcovom zlyhaní, ktoré však nevedlo k zvýšeniu mortality v tejto štúdii.

Staršie osoby

Kvôli zvýšenému nebezpečenstvu vážneho srdcového zlyhania treba u starších pacientov zvážiť súčasné užívanie spolu s inzulínom.

S ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomenín a srdcového zlyhania) treba u starších osôb pred liečbou a počas nej zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Rakovina močového mechúra

Prípady karcinómu močového mechúra boli v meta-analýzach kontrolovaných klinických štúdiách hlásené častejšie v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %), než v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31 P=0,029). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia sledovanému lieku menšia než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinómu močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupine pioglitazónu a 2 prípady (0,02 %) v kontrolnej skupine. Dostupné epidemiologické údaje tiež naznačujú nízke zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, hlavne u pacientov liečených najdlhšiu dobu najvyššími kumulatívnymi dávkami. Po krátkodobej liečbe možné riziko nemôže byť vylúčené.

Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyhodnotiť rizikové faktory rakoviny močového mechúra (medzi riziká patria vek, fajčenie v anamnéze, expozícia niektorých pracovných alebo chemoterapeutických prípravkov, napr. cyklofosfamidu alebo ak je pacient pred liečbou ožarovaný v oblasti panvy). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť akúkoľvek makroskopickú hematúriu.

Pri výskyte symptómov makroskopickej hematúrie alebo iných symptómov (napr. dyzúrie alebo nutkania na močenie) vyskytujúcich sa počas liečby majú pacienti bezodkladne kontaktovať svojho lekára.

Sledovanie funkcie pečene

Počas postmarketingového sledovania sa opísali zriedkavé prípady hepatocelulárnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Z toho dôvodu sa u pacientov liečených pioglitazónom odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou pioglitazónom u všetkých pacientov. Liečbu pioglitazónom nie je možné začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT >2,5-násobok horného limitu normy) alebo s akýmkoľvek inými prejavmi ochorenia pečene.

Po začatí liečby pioglitazónom sa odporúča kontrolovať hladiny pečeňových enzýmov v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby. Ak počas liečby pioglitazónom dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT na 3-násobok hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa majú čím skôr znovu skontrolovať. Ak hodnoty ALT zostanú >3-násobok hornej hranice normy, liečbu je nutné ukončiť.

V prípade rozvoja príznakov dysfunkcie pečene, ako je napr. nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, sa musia skontrolovať hladiny pečeňových enzýmov. O tom, či bude pacient naďalej užívať pioglitazón, rozhodne klinické zhodnotenie stavu a laboratórne vyšetrenia. Ak sa u pacienta spozoruje žltáčka, liek je nutné vysadiť.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických štúdiách s pioglitazónom sa pozorovalo na dávke závislé zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré mohlo nastať kvôli hromadeniu tuku a v niektorých prípadoch v spojení s retenciou tekutín. V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti príznakom srdcového zlyhania, a preto sa má u pacientov starostlivo sledovať ich hmotnosť. Súčasťou liečby cukrovky je aj diéta. Pacientov je potrebné poučiť o nutnosti prísneho dodržiavania diéty s obmedzeným príjmom kalórií.

Hematológia

Počas liečby pioglitazónom sa pozorovalo mierne zníženie hladiny hemoglobínu (relatívne zníženie o

4%) a hematokritu (relatívne zníženie o 4,1%) v súlade s hemodilúciou. Podobné zmeny boli pozorované u pacientov liečených metformínom (relatívne zníženie hemoglobínu o 3-4% a hematokritu o 3,6-4,1%) a v menšom rozsahu pre sulfonylmočovinu a inzulín (relatívne zníženie hemoglobínu o 1-2% a hematokritu o 1-3,2%) v porovnávacích kontrolovaných štúdiách s pioglitazónom.

Hypoglykémia

Ako následok zvýšenia inzulínovej senzitivity existuje u pacientov, ktorí sa liečia pioglitazónom v rámci dvojitej alebo trojitej perorálnej liečby so sulfonylmočovinou alebo dvojitej liečby s inzulínom, riziko vzniku hypoglykémie závislej od dávky, preto môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylmočoviny alebo inzulínu.

Ochorenia oka

Pri liečbe thiazolidindiónmi, vrátane pioglitazónu, boli v rámci postmarketingového sledovania hlásené nové prípady vzniku, prípadne zhoršenia diabetického makulárneho edému so znížením zrakovkej ostrosti. Mnohí z týchto pacientov hlásili súčasný výskyt periférnych opuchov. Nie je jasné, či existuje priama súvislosť medzi pioglitazónom a makulárnym edémom, predpisujúci lekári si však majú byť vedomí možnosti vzniku makulárneho edému, pokiaľ pacienti udávajú poruchy zrakovkej ostrosti; v týchto prípadoch by mala byť zvážená príslušná oftalmologická starostlivosť.

Iné

Zvýšený výskyt zlomenín u žien bol pozorovaný v súhrnnej analýze zlomenín ako nežiaducich účinkov z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdií, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.

Zlomeniny boli pozorované u 2,6% žien liečených pioglitazónom v porovnaní s 1,7% žien liečených komparátorom. Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

Vypočítaná incidencia zlomenín bola 1,2 fraktúr na 100 rok liečených pacientok pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 rok liečených pacientok komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je teda 0,8 fraktúr na 100 rok liečených pacientok.

V 3,5 ročnej štúdii kardiovaskulárneho rizika PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 pacientok liečených pioglitazónom (5,1%; 1 fraktúra na 100 rok liečených pacientok) v porovnaní s 23 z 905 pacientok liečených komparátorom (2,5%; 0,5 fraktúr na 100 rok liečených pacientok). U mužov liečených pioglitazónom nebolo pozorované zvýšenie početnosti výskytu zlomenín (1,7%) oproti komparátoru (2,1%).

Riziko zlomenín by sa malo brať do úvahy počas dlhodobej liečby žien pioglitazónom.

V dôsledku prehlbenia účinku inzulínu môže liečba pioglitazónom viesť k obnoveniu ovulácie u pacientiek so syndrómom polycystických ovárií. U týchto pacientiek môže existovať riziko otehotnenia. Pacientky si musia byť vedomé rizika tehotenstva a ak si ho želajú alebo ak nastane, liečbu pioglitazónom je nutné ukončiť (pozri časť 4.6).

Pioglitazón sa má užívať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov (napr. gemfibrozil) alebo induktorov (napr. rifampicín) cytochrómu P450 2C8. Glykemickú kompenzáciu je potrebné starostlivo monitorovať. Je potrebné tiež zvážiť úpravu dávky pioglitazónu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu (pozri časť 4.5).

Tablety Pioglitazone Krkau obsahujú monohydrát laktózy a preto sa nesmú predpisovať pacientom so zriedkavou vrodennou galaktózovou intoleranciou, Lapp-laktázovou deficienciou alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón neovplyvňuje významne farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumonu a metformínu. Nezdá sa, že by súčasné podanie pioglitazónu so sulfonylmočovinou ovplyvnilo jej farmakokinetiku.

V štúdiách vykonaných u človeka sa nezistila indukcia hlavných indukovateľných podtypov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* štúdiách sa nezistila inhibícia žiadneho podtypu cytochrómu P450. Z toho dôvodu sa nepredpokladajú interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami, napr. perorálne kontraceptíva, cyklosporín, antagonisti kalciového kanála a inhibitory HMGCoA reduktázy.

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibitor cytochrómu P450 2C8) vedie k trojnásobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu. Keďže existuje možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov závislých na dávke, môže byť potrebné znížiť dávku pioglitazónu pri súčasnom podávaní s gemfibrozilom. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4). Súčasné podávanie pioglitazónu s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k 54%-nému zníženiu AUC pioglitazónu. Pri súčasnom podávaní s rifampicínom môže byť potrebné zvýšiť dávku pioglitazónu. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o bezpečnom použití pioglitazónu počas tehotenstva. V štúdiách s pioglitazónom vykonaných na zvieratách sa pozorovalo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať zníženiu hyperinzulinémie u matky a zvýšeniu inzulínovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu. Význam tohto mechanizmu u ľudí nie je známy, a preto sa pioglitazón nesmie používať počas tehotenstva.

Laktácia

Pioglitazón sa nachádzal v mlieku laktujúcich potkanov. Nie je známe, či sa pioglitazón vylučuje do ľudského mlieka. Z toho dôvodu sa pioglitazón nesmie podávať dojčiacim ženám.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na zvieratách nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie, impregnáciu alebo index fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pioglitazone Krka nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí majú skúsenosti s poruchou videnia majú byť upozornení pred riadením vozidiel alebo obsluhou strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli častejšie ako pri placebe ($\geq 0,5\%$) a ktoré nepredstavovali ojedinelý prípad u pacientov užívajúcich pioglitazón v dvojito zaslepených štúdiách, sú zoradené v súlade s MedDRA podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Výskyt je definovaný nasledovne:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej

incidencie a závažnosti.

Tabuľka nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Monoterapia	Kombinácia			
		s metformínom	so sulfonylmočovinou	s metformínom a sulfonylmočovinou	s inzulínom
Infekcie a nákazy					
infekcie horných dýchacích ciest	časté	časté	časté	časté	časté
bronchitída					časté
sinusitída	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému					
anémia		časté			
Poruchy imunitného systému					
Precitlivenosť a alergické reakcie ¹	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy					
hypoglykémia			menej časté	veľmi časté	časté
zvýšenie chuti do jedla			menej časté		
Poruchy nervového systému					
hypestézia	časté	časté	časté	časté	časté
bolesť hlavy		časté	menej časté		
točenie hlavy			časté		
insomnia	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy oka					
poruchy videnia ²	časté	časté	menej časté		
makulárny edém ³	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo			menej časté		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
srdcové zlyhanie ⁴					časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)					
rakovina močového mechúra	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					

dyspnoe					časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu					
flatulencia		menej časté	časté		
Poruchy kože a podkožného tkaniva					
potenie			menej časté		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					
zlomenina kosti ⁵	časté	časté	časté	časté	časté
artralgia		časté		časté	časté
bolesť chrbta					časté
Poruchy obličiek a močových ciest					
hematúria		časté			
glykozúria			menej časté		
proteinúria			menej časté		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					
erektilná dysfunkcia		časté			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					
edém					veľmi časté
únava			menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁶	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy				časté	
zvýšená hladina laktátdehydrogenázy			menej časté		
zvýšená hladina alanínaminotransferázy ⁷	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme

Popis vybraných nežiaducich účinkov

¹ Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivenosti u pacientov liečených pioglitazónom. Tieto reakcie zahŕňujú anafylaxiu, angioedém a žihľavku.

² Boli hlásené poruchy zraku, najmä na začiatku liečby, a súviseli so zmenami hladiny glukózy v krvi kvôli dočasnej zmene pružnosti a indexu lomu šošoviek ako je to vidieť aj u iných hypoglykemických liečebných postupov.

³ V kontrolovaných klinických štúdiách bol pozorovaný výskyt edémov u 6-9% pacientov liečených pioglitazónom viac ako rok. Výskyt edémov v porovnávacích skupinách (sulfonylmočovina, metformín) bol 2-5%. Opuchy boli mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovali ukončenie liečby.

⁴ V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt srdcového zlyhania pri liečbe pioglitazónom rovnaký ako pri placebe alebo v skupine liečenej metformínom alebo sulfonylmočovinou, ale bol zvýšený pri podávaní v kombinovanej liečbe s inzulínom. V štúdií s pacientami s preexistujúcim

významným makrovaskulárnym ochorením bol výskyt závažného srdcového zlyhania o 1,6% vyšší s pioglitazónom ako s placebom, keď boli tieto pridané k liečbe zahrnujúcej inzulín. Avšak v tejto štúdii to nevedlo k zvýšeniu mortality. Pri podávaní pioglitazónu bolo pozorované srdcové zlyhanie v praxi zriedkavo, ale častejšie keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

⁵ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduci účinok v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka. Bol pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín u žien užívajúcich pioglitazón (2,6%) v porovnaní s komparátorom (1,7%). Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3%) oproti komparátoru (1,5%). V 3,5 ročnej štúdii PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 (5,1%) pacientok liečených pioglitazónom v porovnaní so zlomeninami u 23 z 905 (2,5%) pacientok liečených komparátorom. U mužov liečených pioglitazónom (1,7%) nebolo pozorované zvýšenie rizika zlomenín oproti komparátoru (2,1%).

⁵⁶ V porovnávacích kontrolovaných štúdiách s iným liekom bol pri podávaní pioglitazónu ako monoterapie priemerný prírastok telesnej hmotnosti 2-3 kg za rok. Toto bolo podobne pozorované v aktívnej porovnávacej skupine so sulfonfylmočovinou. V kombinovaných štúdiách pioglitazónu pridávaného k metformínu bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 1,5 kg za rok a v kombinácii pioglitazónu so sulfonfylmočovinou 2,8 kg. V porovnávacích skupinách po pridaní sulfonfylmočoviny k metformínu sa telesná hmotnosť zvýšila v priemere o 1,3 kg a po pridaní metformínu k sulfonfylmočovine sa znížila v priemere o 1,0 kg.

⁷ V klinických štúdiách s pioglitazónom bol výskyt zvýšenia ALT nad trojnásobok horného limitu normy rovnaký ako po placebe, ale nižší ako v porovnávacích skupinách s metformínom alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné hladiny pečenevých enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené. Počas postmarketingového sledovania sa zriedkavo vyskytli prípady zvýšenia hodnôt pečenevých enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie. Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak príčinný vzťah nebol potvrdený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

V klinických štúdiách pacienti užívali vyššie dávky pioglitazónu ako je najvyššia odporúčaná dávka 45 mg denne. Maximálna zaznamenaná dávka 120 mg/deň počas štyroch dní, potom 180 mg/deň počas siedmich dní bola bez akýchkoľvek príznakov.

Pri kombinovanej liečbe so sulfonfylmočovinou alebo inzulínom môže dôjsť k hypoglykémii.

Liečba

V prípade predávkovania je nutné začať symptomatickú liečbu a všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu diabetes mellitus, antidiabetikum, vrátane inzulínu; ATC kód: A10BG03.

Mechanizmus účinku

Účinky pioglitazónu sú pravdepodobne sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gamma receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), ktorá vedie k zvýšeniu citlivosti na inzulín v bunkách pečene, tukového tkaniva a kostrového svalstva u zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vplyvom liečby pioglitazónom zlepšuje kontrola glykémie nalačno aj po jedle. Lepšia kontrola glykémie je spojená so znížením plazmatických koncentrácií inzulínu nalačno aj po jedle.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA1C \geq 8\%$ po prvých 6 mesiacoch liečby), bolo predĺžené trvanie klinickej štúdie porovnávajúcej monoterapiu pioglitazónom s monoterapiou gliklazidom. Analýza podľa Kaplan-Meyera preukázala kratší čas do zlyhania liečby u pacientov liečených gliklazidom v porovnaní s pioglitazónom. Kontrola glykémie (definovaná ako $HbA1C \leq 8\%$) sa po dvoch rokoch udržala u 69% pacientov liečených pioglitazónom v porovnaní s 50% pacientov liečených gliklazidom. V dvojročnej štúdii porovnávajúcej kombinované podávanie metformínu spolu s pioglitazónom alebo gliklazidom bola kontrola glykémie meraná ako priemerná zmena $HbA1C$ od počiatočnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie $HbA1C$ menšie u pioglitazónu v porovnaní s gliklazidom.

V placebom kontrolovanej štúdii boli pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek trojmesačnému obdobiu optimalizácie liečby inzulínom randomizovaní k liečbe pioglitazónom alebo placebom podávaným po dobu 12 mesiacov. Pacienti užívajúci pioglitazón mali priemerné zníženie $HbA1c$ o 0,45% v porovnaní s pacientami, ktorí pokračovali v podávaní samotného inzulínu a v skupine pacientov liečených pioglitazónom došlo ku zníženiu dávky inzulínu.

Analýza HOMA ukázala, že pioglitazón zlepšuje funkciu beta-buniek a rovnako zvyšuje senzitivitu na inzulín. Dvojročné klinické štúdie ukázali pretrvávanie tohto účinku.

V jednoročných klinických štúdiách pioglitazón viedol ku štatisticky významnému zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní s počiatočným stavom.

Účinok pioglitazónu (45 mg v monoterapii verus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v malej štúdii trvajúcej 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným zvýšením telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, zatiaľčo podiel extra-abdominálneho tuku bol zvýšený. Zmeny distribúcie telového tuku účinkom pioglitazónu boli sprevádzané zlepšením inzulínovej senzitivity. Vo väčšine klinických štúdií sa v porovnaní s placebom pozorovalo zníženie celkovej plazmatickej hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu, s malým, ale klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu.

Pri porovnaní s placebom, metformínom a gliklazidom v klinických štúdiách trvajúcich až 2 roky pioglitazón redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. V porovnaní s placebom pioglitazón štatisticky významne nezvyšil hladinu LDL cholesterolu, zatiaľčo u metformínu a gliklazidu bolo pozorované jej zníženie. V 20-týždňovej štúdii pioglitazón redukoval hladinu triglyceridov nalačno a tiež zlepšil postprandiálnu hypertriglyceridémiu svojím účinkom na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v pečeni. Tieto účinky boli nezávislé od účinkov pioglitazónu na glykémiu a boli štatisticky významne odlišné od účinkov glibenklamidu.

V štúdii PROactive so sledovaním kardiovaskulárnych výsledkov liečby bolo 5 238 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením randomizovaných k podávaniu pioglitazónu alebo placeba k už existujúcej antidiabetickej a kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Populácia štúdie mala vekový priemer 62 rokov; priemerné trvanie diabetu bolo 9,5 roka. Približne tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonfylmočovinou. Vhodní pacienti museli trpieť na jedno alebo viacero z nasledovných ochorení: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánný kardiálny zákrok alebo bypass koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, ischemické ochorenie srdca alebo periférne

arteriálne obštrukčné ochorenie. Takmer polovica pacientov mala už v minulosti infarkt myokardu a približne 20% malo mozgovú príhodu. Približne polovica populácie štúdie spĺňala aspoň dve z kardiovaskulárnych vstupných kritérií. Takmer všetci (95%) dostávali kardiovaskulárne lieky (beta-blokátory, ACE inhibítory, antagonisti angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála, nitráty, diuretiká, aspirín, statíny, fibráty).

Hoci štúdia zlyhala z hľadiska primárneho endpointu, ktorým bola kombinácia mortality z rôznych príčin, nefatálneho infarktu myokardu, mozgovej príhody, akútneho koronárneho syndrómu, amputácie nohy, koronárnej revaskularizácie a revaskularizácie nohy, výsledky naznačujú, že neexistujú žiadne dlhodobé kardiovaskulárne problémy súvisiace s podávaním pioglitazónu. Avšak, výskyt edému, prírastku na hmotnosti a srdcového zlyhania sa zvýšil. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie mortality zo srdcového zlyhania.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pioglitazónom s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich s diabetes mellitus 2. typu. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pioglitazón sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie nezmeneného pioglitazónu v plazme sa obvyčajne dosiahnu 2 hodiny po jeho podaní. V dávkovom intervale 2-60 mg sa zistilo proporcionálne zvyšovanie koncentrácie liečiva v plazme v závislosti od veľkosti podanej dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4-7 dňoch podávania lieku. Opakované podávanie lieku nevedie ku kumulácii liečiva ani jeho metabolitov. Príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie liečiva. Absolútna biologická dostupnosť pioglitazónu je vyššia ako 80%.

Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem pioglitazónu u ľudí je 0,25 l/kg. Pioglitazón a všetky jeho aktívne metabolity sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny (>99%).

Biotransformácia

Pioglitazón sa rozsiahle metabolizuje v pečeni hydroxyláciou alifatických metylénových skupín, k čomu dochádza prevažne prostredníctvom cytochrómov P450 2C8, hoci v malom rozsahu sa týchto procesov môžu zúčastňovať aj iné izoformy. Tri zo šiestich identifikovaných metabolitov sú aktívne (M-II, M-III a M-IV). Ak vezmeme do úvahy aktivitu, koncentrácie a väzbu na plazmatické bielkoviny, pioglitazón a metabolit M-III majú rovnakú účinnosť. Príspevok metabolitu M-IV k účinnosti je približne trojnásobný v porovnaní s pioglitazónom, kým aktivita metabolitu M-II je minimálna.

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázalo, že by pioglitazón inhiboval niektorý podtyp cytochrómu P450. U ľudí sa nedokázala indukcia hlavných indukateľných izoenzýmov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku digoxinu, warfarínu, fenprokumonu a metformínu. Súbežné podávanie pioglitazónu s gemfibrozilom (inhibitor cytochrómu P450 2C8) alebo s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k zvýšeniu resp. zníženiu plazmatickej koncentrácie pioglitazónu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

U ľudí sa po perorálnom podaní rádioaktívne označeného pioglitazónu vyššia úroveň rádioaktivity zachytila v stolici (55%) a nižšia úroveň v moči (45%). U zvierat je možné stanoviť v moči alebo v stolici len malé množstvo nezmeneného pioglitazónu. U človeka je priemerný polčas eliminácie nezmeneného pioglitazónu z plazmy 5–6 hodín a jeho aktívnych metabolitov 16–23 hodín.

Staršie osoby

U 65-ročných a starších osôb je farmakokinetika pioglitazónu v rovnovážnom stave podobná ako u mladých osôb.

Poruchy funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšie plazmatické koncentrácie pioglitazónu a jeho metabolitov ako osoby s normálnou funkciou obličiek, hoci hodnota perorálneho klirensu východiskovej nemetabolizovanej látky je podobná. Z toho dôvodu sa nemení koncentrácia voľného (neviazaného) pioglitazónu.

Poruchy funkcie pečene

Celková plazmatická koncentrácia pioglitazónu sa mení iba pri zväčšení distribučného objemu. Z toho dôvodu je vlastný klírens znížený spolu s vyšším podielom voľnej frakcie pioglitazónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách sa po opakovanom podávaní pioglitazónu myšiam, potkanom, psom a opiciam konštantne pozorovalo zvýšenie objemu plazmy spojené s hemodiluáciou, anémiou a reverzibilnou excentrickou hypertrofiou srdca. Okrem toho sa zistilo zvýšené ukladanie tuku a infiltrácia. Tieto nálezy boli pozorované u všetkých druhov pri plazmatických koncentráciách ≤ 4 -násobok expozície voči lieku v klinickej praxi. V štúdiách na zvieratách sa zistilo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať účinku pioglitazónu na zníženie hyperinzulinémie u matky a zvýšenie inzulinovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu.

V početných *in vitro* aj *in vivo* štúdiách skúmajúcich genotoxický potenciál sa táto vlastnosť u pioglitazónu nepotvrdila. U potkanov dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 2 roky sa pozoroval zvýšený výskyt hyperplázie (u samcov a samíc) a nádorov močového mechúra (u samcov).

Vznik a prítomnosť močových kameňov spôsobených podráždením a hyperpláziou boli stanovené ako mechanický základ pre pozorovanie tumorogénnej odpovede u samčích potkanov. 24-mesačná mechanická štúdia u samčích potkanov preukázala, že podávanie pioglitazónu vplyva na zvýšený výskyt hyperplastických zmien v močovom mechúre. Diétna acidifikácia výrazne znížila, ale neodstránila výskyt nádorov. Prítomnosť mikrokryštálov zhoršil hyperplastickú odpoveď, ale nebol považovaný za primárnu príčinu hyperplastických zmien. Vplyv na ľudí, vzhľadom na tumorogénnu odpoveď u samcov potkanov, nemožno vylúčiť.

U myší oboch pohlaví sa nepozorovala žiadna tumorogénna odpoveď na pioglitazón. Hyperplázia močového mechúra sa nezistila u psov ani u opíc dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 12 mesiacov.

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) viedla liečba ďalšími dvoma tiazolidíndiónmi k zvýšenému počtu nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA): klinickým použitím pioglitazónu sa nepredpokladajú žiadne vplyvy na životné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Hyprolóza (E463)
Sodná soľ karmelózy

Magnéziumstearát (E572)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Al/PVC – Al fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 98 tabliet v škatulke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14 tabliet: EU/1/11/723/015

28 tabliet: EU/1/11/723/016

30 tabliet: EU/1/11/723/017

56 tabliet: EU/1/11/723/018

60 tabliet: EU/1/11/723/019

90 tabliet: EU/1/11/723/020

98 tabliet: EU/1/11/723/021

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec. 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY NA REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

V čase vydania rozhodnutia o registrácii sa nevyžaduje pre tento liek predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti. Držiteľ rozhodnutia o registrácii však predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku, ak sa tento liek nachádza v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne vzdelávací balíček zameraný na všetkých lekárov, ktorí budú predpisovať / používať pioglitazón. Pred distribúciou príručky o predpisovaní do všetkých členských štátov, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí nechať odsúhlasiť obsah a formu vzdelávacieho materiálu, spolu s komunikačným plánom národnej kompetentnej autorite.

- vzdelávací balíček je zameraný na posilnenie povedomia o dôležitých identifikovaných rizikách rakoviny močového mechúra a srdcového zlyhania a na celkové odporúčania na optimalizáciu prínosu a rizík na strane pacienta.
- vzdelávací balíček pre lekárov by mal obsahovať: súhrn charakteristických vlastností lieku, písomnú informáciu pre používateľa a príručku o predpisovaní.

Príručka o predpisovaní by mala zdôrazniť nasledovné:

- Výberové kritériá vrátane toho, že pioglitazón by nemal byť zvolený ako liečba prvej voľby a zdôrazniť potrebu pravidelného hodnotenia prínosu liečby.
- Riziko rakoviny močového mechúra a odporúčania pre minimalizáciu rizika.
- Riziko srdcového zlyhania a odporúčania pre minimalizáciu rizika.
- Opatrnosť pri použití u starších pacientoch s ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä rakovina močového mechúra, zlomeniny a srdcové zlyhanie).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 15 mg tablety

Pioglitazón

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež monohyrát laktózy.
Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta.

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
60 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/A, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

14 tablet: EU/1/11/723/001
28 tablet: EU/1/11/723/002
30 tablet: EU/1/11/723/003
56 tablet: EU/1/11/723/004
60 tablet: EU/1/11/723/005
90 tablet: EU/1/11/723/006
98 tablet: EU/1/11/723/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRANĽOVOM PÍSME

Pioglitazone Krka 15 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 15 mg tablety

Pioglitazón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 30 mg tablety

Pioglitazón

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež monohyrát laktózy.
Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
60 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/A, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

14 tablet: EU/1/11/723/008
28 tablet: EU/1/11/723/009
30 tablet: EU/1/11/723/010
56 tablet: EU/1/11/723/011
60 tablet: EU/1/11/723/012
90 tablet: EU/1/11/723/013
98 tablet: EU/1/11/723/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRANĽOVOM PÍSME

Pioglitazone Krka 30 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 30 mg tablety

Pioglitazón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 45 mg tablety

Pioglitazón

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 45 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež monohyrát laktózy.
Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
60 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/A, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

14 tablet: EU/1/11/723/015
28 tablet: EU/1/11/723/016
30 tablet: EU/1/11/723/017
56 tablet: EU/1/11/723/018
60 tablet: EU/1/11/723/019
90 tablet: EU/1/11/723/020
98 tablet: EU/1/11/723/021

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRANĽOVOM PÍSME

Pioglitazone Krka 45 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Pioglitazone Krka 45 mg tablety
Pioglitazón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Pioglitazone Krka 15 mg tablety Pioglitazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre Vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako Vy.
- Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Pioglitazone Krka a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pioglitazone Krka
3. Ako užívať Pioglitazone Krka
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pioglitazone Krka
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pioglitazone Krka a na čo sa používa

Pioglitazone Krka obsahuje pioglitazón. Je to liek používaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca aplikáciu inzulínu), keď nie je vhodná liečba metformínom alebo keď liečba týmto liekom nebola dostatočne účinná. Tento typ cukrovky sa obyčajne objavuje v dospelom veku.

Ak trpíte na diabetes mellitus 2. typu, Pioglitazone Krka pomáha regulovať hladinu vášho krvného cukru tým, že Váš organizmus lepšie využíva inzulín, ktorý sa v ňom tvorí. Váš lekár po 3 až 6 mesiacoch po začatí užívania lieku skontroluje, či na Vás Pioglitazon Krka pôsobí.

Pioglitazone Krka sa môže používať samostatne u pacientov, ktorí nemôžu užívať metformín, a u pacientov, pri ktorých sa liečba s diétou a s cvičením nepodarilo kontrolovať hladinu cukru v krvi, alebo sa môže pridať k iným liečbam (napríklad k liečbe sulfonylmočovinou alebo inzulínom), keď sa pomocou nich nepodarilo dostatočne kontrolovať hladinu cukru v krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pioglitazone Krka

Neužívajte Pioglitazone Krka

- keď ste alergický na pioglitazón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- keď trpíte na srdcové zlyhanie alebo ste v minulosti trpeli na srdcové zlyhanie.
- keď máte ochorenie pečene.
- keď ste mali diabetickú ketoacidózu (komplikácie cukrovky spôsobujúce výrazné zníženie telesnej hmotnosti, nevoľnosť alebo zvracanie).
- ak máte alebo ste mali rakovinu močového mechúra.
- ak sa vo Vašom moči vyskytuje krv, ktorú Váš doktor nevyšetril.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Pioglitazone Krka, oznámte Vášmu lekárovi

- keď trpíte zadržovaním vody (retencia tekutín) alebo máte problémy so srdcovým zlyhaním, najmä ak máte viac ako 75 rokov.
- keď máte špeciálny typ očného diabetického ochorenia nazývaného makulárny edém (opuch zadnej časti oka).

- keď máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko otehotnenia, pretože počas užívania Pioglitazonu Krka môžete opakovane ovulovať. Ak sa Vás to týka, použite vhodnú antikoncepciu aby ste predišli možnému neplánovanému tehotenstvu.
- keď máte problémy s pečeňou alebo srdcom. Predtým ako začnete užívať Pioglitazone Krka, bude Vám odobratá vzorka krvi kvôli funkcii Vašej pečene. Toto sa môže opakovať v pravidelných intervaloch. U niektorých pacientov s dlhotrvajúcim diabetes mellitus 2. typu a srdcovou poruchou alebo predchádzajúcou mozgovou príhodou, ktorí boli liečení Pioglitazonom Krka a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytnú prejavy a príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné skrátenie dychu alebo rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokálny opuch (edém).

Ak užívate Pioglitazone Krka s ďalšími liekmi na diabetes, je pravdepodobné, že Vaša hladina krvného cukru klesne pod normálnu hladinu (hypoglykémia).

Môže tiež dôjsť k poklesu ukazovateľov krvného obrazu (anémii).

Zlomeniny

Bol zaznamenaný vyšší počet zlomenín u žien (ale nie u mužov), ktoré užívali pioglitazón. Túto skutočnosť bude Váš lekár pri liečbe cukrovky brať do úvahy.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Iné lieky a Pioglitazone Krka

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvyčajne môžete pokračovať v užívaní iných liekov popri liečbe Pioglitazonom Krka. Avšak, pri určitých liekoch je viac pravdepodobné, že ovplyvnia hladinu cukru v krvi:

- gemfibrozil (používaný na zníženie cholesterolu)
- rifampicin (používaný na liečbu tuberkulózy a iných infekcií)

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate niektorí z nich. Vaša krv bude skontrolovaná a dávkovanie Pioglitazonu Krka bude podľa potreby upravené.

Pioglitazone Krka a jedlo a nápoje

Tablety môžete užívať bez ohľadu na príjem potravy. Tablety by ste mali zapíť pohárom vody.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Lekár preruší užívanie tohto lieku.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pioglitazón neovplyvní Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje, ale buďte opatrní ak zaznamenáte poruchu videnia.

Pioglitazone Krka obsahuje monohydrát laktózy.

Ak Vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte Vášho lekára skôr ako užíjete Pioglitazone Krka.

3. Ako užívať Pioglitazone Krka

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne. V prípade potreby Vám lekár môže predpísať odlišné dávkovanie. Ak máte pocit, že účinok Pioglitazonu Krka je priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Keď sa Pioglitazone Krka užíva v kombinácii s inými liekmi používanými pri liečbe cukrovky (napr. inzulín, chlórpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), Váš lekár vám oznámi, či máte užívať nižšiu dávku týchto liekov.

Váš lekár bude chcieť, aby ste počas liečby Pioglitazonom Krka pravidelne absolvovali vyšetrenia krvi. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene.

Ak dodržiavate diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Pioglitazonom Krka. Vašu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Použitie u detí a dospelých

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Ak užijete viac Pioglitazonu Krka ako máte

Ak náhodou užijete nadmerný počet tabliet alebo ak niekto iný, prípadne dieťa, užije Váš liek, okamžite vyhľadajte pomoc lekára alebo lekárnika. Hladina Vášho krvného cukru môže klesnúť pod normálnu hladinu a môže byť zvýšená požitím cukru. Odporúča sa preto nosiť so sebou kocky cukru, sladkosti, sušienky alebo sladké ovocné šťavy.

Ak zabudnete užiť Pioglitazone Krka

Užívajte Pioglitazone Krka denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Pioglitazone Krka

Pioglitazone Krka sa má užívať každý deň, aby účinkoval správne. Ak prestanete Pioglitazone Krka užívať, Vaša hladina krvného cukru sa môže zvýšiť. Pred ukončením liečby sa poraďte so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov sa vyskytli najmä tieto závažné vedľajšie účinky:

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka v kombinácii s inzulínom sa často vyskytuje srdcové zlyhanie (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí). Srdcové zlyhanie sa prejavuje ako dýchavica, alebo rýchle zvýšenie telesnej váhy alebo miestne opuchy (edémy). Ak sa u Vás vyskytnú niektoré z týchto prejavov, najmä ak máte viac ako 65 rokov, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka bol zaznamenaný výskyt rakoviny močového mechúra (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí). Medzi znaky a príznaky patria krv v moči, pálenie pri močení alebo náhle nutkanie na močenie. Ak máte niektoré z týchto príznakov, kontaktujte čo najskôr svojho lekára.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka v kombinácii s inzulínom sa tiež veľmi často vyskytujú miestne opuchy (edémy). Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

U žien užívajúcich Pioglitazone Krka boli často hlásené (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí) zlomeniny kostí. Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka bolo tiež hlásené nejasné videnie spôsobené opuchom (alebo tekutinou) v zadnej časti oka (frekvencia nie je známa). Ak sa u Vás vyskytne tento prejav prvýkrát, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi. Ak už ste mali v minulosti nejasné videnie a prejavy sa zhoršia, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Paglitaz boli hlásené alergické reakcie (frekvencia výskytu neznáma). Ak máte závažnú alergickú reakciu, vrátane žihľavky a opuchu tváre, perí, jazyka alebo hrdla, ktoré môžu sťažiť dýchanie alebo prehĺtanie, prestaňte užívať tento liek a oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka sú:

časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí)

- infekcie dýchacieho traktu
- poruchy videnia
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata citlivosti

menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zápal prínosových dutín (sinusitída)
- nespavosť (insomnia)

neznáme (z dostupných údajov)

- zvýšenie pečeňových enzýmov

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka s inými antidiabetikami sú:

veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10-tich ľudí)

- zníženie hladiny krvného cukru (hypoglykémia)

časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí)

- bolesť hlavy
- závraty
- bolesť kĺbov
- impotencia
- bolesť chrbta
- skrátenie dychu
- mierne zníženie počtu červených krviniek
- nafukovanie

menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- prítomnosť cukru, bielkovín v moči
- zvýšenie enzýmov
- točenie hlavy (vertigo)
- potenie
- únava
- zvýšená chuť do jedla

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u Váš vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pioglitazone Krka

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke po "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky nelikvidujte odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pioglitazone Krka obsahuje

- Liečivo je pioglitazón. Každá tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, hyprolóza, (E463), sodná soľ karmelózy a magnéziumstearát (E572).

Ako vyzerá Pioglitazone Krka a obsah balenia

Tablety sú biele až takmer biele, okrúhle so skosenými hranami s označením „15“ na jednej strane (priemer 7,0 mm).

Tablety sú dodávané v škatuľkách s 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 98 tabletami v blistri.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 111 150

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel.: + 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

Consistent Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Pioglitazone Krka 30 mg tablety Pioglitazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre Vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako Vy.
- Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Pioglitazone Krka a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pioglitazone Krka
3. Ako užívať Pioglitazone Krka
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pioglitazone Krka
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pioglitazone Krka a na čo sa používa

Pioglitazone Krka obsahuje pioglitazón. Je to liek používaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca aplikáciu inzulínu), keď nie je vhodná liečba metformínom alebo keď liečba týmto liekom nebola dostatočne účinná. Tento typ cukrovky sa obvyčajne objavuje v dospelom veku.

Ak trpíte na diabetes mellitus 2. typu, Pioglitazone Krka pomáha regulovať hladinu vášho krvného cukru tým, že Váš organizmus lepšie využíva inzulín, ktorý sa v ňom tvorí. Váš lekár po 3 až 6 mesiacoch po začatí užívania lieku skontroluje, či na Vás Pioglitazon Krka pôsobí.

Pioglitazone Krka sa môže používať samostatne u pacientov, ktorí nemôžu užívať metformín, a u pacientov, pri ktorých sa liečbou diétou a cvičením nepodarilo kontrolovať hladinu cukru v krvi, alebo sa môže pridať k iným liečbám (napríklad k liečbe sulfonylmočovinou alebo inzulínom), keď sa pomocou nich nepodarilo dostatočne kontrolovať hladinu cukru v krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pioglitazone Krka

Neužívajte Pioglitazone Krka

- keď ste alergický na pioglitazón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Pioglitazonu Krka (uvedených v časti 6).
- keď trpíte na srdcové zlyhanie alebo ste v minulosti trpeli na srdcové zlyhanie.
- keď máte ochorenie pečene.
- keď ste mali diabetickú ketoacidózu (komplikácie cukrovky spôsobujúce výrazné zníženie telesnej hmotnosti, nevoľnosť alebo zvracanie).
- ak máte alebo ste mali rakovinu močového mechúra.
- ak sa vo Vašom moči vyskytuje krv, ktorú Váš doktor nevyšetril.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Pioglitazone Krka, oznámte Vášmu lekárovi

- keď trpíte zadržovaním vody (retencia tekutín) alebo máte problémy so srdcovým zlyhaním, najmä ak máte viac ako 75 rokov.
- keď máte špeciálny typ očného diabetického ochorenia nazývaného makulárny edém (opuch zadnej časti oka).
- keď máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko

- otekotenia, pretože počas užívania Pioglitazonu Krka môžete opakovane ovulovať. Ak sa Vás to týka, použite vhodnú antikoncepciu aby ste predišli možnému neplánovanému tehotenstvu.
- keď máte problémy s pečeňou alebo srdcom. Predtým ako začnete užívať Pioglitazone Krka, bude Vám odobratá vzorka krvi kvôli funkcii Vašej pečene. Toto sa môže opakovať v pravidelných intervaloch. U niektorých pacientov s dlhotrvajúcim diabetes mellitus 2. typu a srdcovou poruchou alebo predchádzajúcou mozgovou príhodou, ktorí boli liečení Pioglitazonom Krka a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytnú prejavy a príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné skrátenie dychu alebo rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokálny opuch (edém).

Ak užívate Pioglitazone Krka s ďalšími liekmi na diabetes, je pravdepodobné, že Vaša hladina krvného cukru klesne pod normálnu hladinu (hypoglykémia).

Môže tiež dôjsť k poklesu ukazovateľov krvného obrazu (anémii).

Zlomeniny

Bol zaznamenaný vyšší počet zlomenín u žien (ale nie u mužov), ktoré užívali pioglitazón. Túto skutočnosť bude Váš lekár pri liečbe cukrovky brať do úvahy.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Iné lieky a Pioglitazone Krka

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvyčajne môžete pokračovať v užívaní iných liekov popri liečbe Pioglitazonom Krka. Avšak, pri určitých liekoch je viac pravdepodobné, že ovplyvňujú hladinu cukru v krvi:

- gemfibrozil (používaný na zníženie cholesterolu)
- rifampicin (používaný na liečbu tuberkulózy a iných infekcií)

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate niektorí z nich. Vaša krv bude skontrolovaná a dávkovanie Pioglitazonu Krka bude podľa potreby upravené.

Pioglitazon Krka a jedlo a nápoje

Tablety môžete užívať bez ohľadu na príjem potravy. Tablety by ste mali zapíť pohárom vody.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Lekár preruší užívanie tohto lieku.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pioglitazón neovplyvní Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje, ale buďte opatrní ak zaznamenáte poruchu videnia.

Pioglitazone Krka obsahuje monohydrát laktózy.

Ak Vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte Vášho lekára skôr ako užíjete Pioglitazone Krka.

3. Ako užívať Pioglitazone Krka

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne. V prípade potreby Vám lekár môže predpísať odlišné dávkovanie. Ak máte pocit, že účinok Pioglitazonu Krka je príveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Keď sa Pioglitazone Krka užíva v kombinácii s inými liekmi používanými pri liečbe cukrovky (napr. inzulín, chlórpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), Váš lekár vám oznámi, či máte užívať nižšiu dávku týchto liekov.

Váš lekár bude chcieť, aby ste počas liečby Pioglitazonom Krka pravidelne absolvovali vyšetrenia krvi. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene.

Ak dodržiavate diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Pioglitazonom Krka. Vašu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Použitie u detí a dospievajúcich

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Ak užijete viac Pioglitazonu Krka ako máte

Ak náhodou užijete nadmerný počet tabliet alebo ak niekto iný, prípadne dieťa, užije Váš liek, okamžite vyhľadajte pomoc lekára alebo lekárnika. Hladina Vášho krvného cukru môže klesnúť pod normálnu hladinu a môže byť zvýšená požitím cukru. Odporúča sa preto nosiť so sebou kocky cukru, sladkosti, sušienky alebo sladké ovocné šťavy.

Ak zabudnete užiť Pioglitazone Krka

Užívajte Pioglitazone Krka denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Pioglitazone Krka

Pioglitazone Krka sa má užívať každý deň, aby účinkoval správne. Ak prestanete Pioglitazone Krka užívať, Vaša hladina krvného cukru sa môže zvýšiť. Pred ukončením liečby sa poraďte so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

U pacientov sa vyskytli najmä tieto závažné vedľajšie účinky:

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka v kombinácii s inzulínom sa často vyskytuje srdcové zlyhanie (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí). Srdcové zlyhanie sa prejavuje ako dýchavica, alebo rýchle zvýšenie telesnej váhy alebo miestne opuchy (edémy). Ak sa u Vás vyskytnú niektoré z týchto prejavov, najmä ak máte viac ako 65 rokov, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka bol zaznamenaný výskyt rakoviny močového mechúra (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí). Medzi prejavy a príznaky patria krv v moči, pálenie pri močení alebo náhle nutkanie na močenie. Ak máte niektoré z týchto príznakov, kontaktujte čo najskôr svojho lekára.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka v kombinácii s inzulínom sa tiež veľmi často vyskytujú miestne opuchy (edémy). Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

U žien užívajúcich Pioglitazone Krka boli často hlásené (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí) zlomeniny kostí. Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka bolo tiež hlásené nejasné videnie spôsobené opuchom (alebo tekutinou) v zadnej časti oka (frekvencia nie je známa). Ak sa u Vás vyskytne tento prejav prvýkrát, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi. Ak už ste mali v minulosti nejasné videnie a prejavy sa zhoršia, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka boli hlásené alergické reakcie (frekvencia výskytu neznáma). Ak máte závažnú alergickú reakciu, vrátane žihľavky a opuchu tváre, perí, jazyka alebo hrdla, ktoré môžu sťažiť dýchanie alebo prehĺtanie, prestaňte užívať tento liek a oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka sú:

časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí)

- infekcie dýchacieho traktu
- poruchy videnia
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata citlivosti

menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zápal prínosových dutín (sinusitída)
- nespavosť (insomnia)

neznáme (z dostupných údajov)

- zvýšenie pečeňových enzýmov
- alergické reakcie

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka s inými antidiabetikami sú:

veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10-tich ľudí)

- zníženie hladiny krvného cukru (hypoglykémia)

časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí)

- bolesť hlavy
- závraty
- bolesť kĺbov
- impotencia
- bolesť chrbta
- skrátenie dychu
- mierne zníženie počtu červených krviniek
- nafukovanie

menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- prítomnosť cukru a ketónov v moči
- zvýšenie enzýmov
- točenie hlavy (vertigo)
- potenie
- únava
- zvýšená chuť do jedla

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pioglitazone Krka

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke po "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň danom v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky nelikvidujte odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pioglitazone Krka obsahuje

- Liečivo je pioglitazón. Každá tableta obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, hyprolóza, (E463), sodná soľ karmelózy a magnéziumstearát (E572).

Ako vyzerá Pioglitazone Krka a obsah balenia

Tablety sú biele až takmer biele, okrúhle so skosenými hranami (priemer 8,0 mm).

Tablety sú dodávané v škatuľkách s 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 98 tabletami v blistri. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

KRKA 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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Pioglitazone Krka 45 mg tablety Pioglitazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre Vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako Vy.
- Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Pioglitazone Krka a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pioglitazone Krka
3. Ako užívať Pioglitazone Krka
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pioglitazone Krka
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pioglitazone Krka a na čo sa používa

Pioglitazone Krka obsahuje pioglitazón. Je to liek používaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca aplikáciu inzulínu), keď nie je vhodná liečba metformínom alebo keď liečba týmto liekom nebola dostatočne účinná. Tento typ cukrovky sa obvyčajne objavuje v dospelom veku.

Ak trpíte na diabetes mellitus 2. typu, Pioglitazone Krka pomáha regulovať hladinu vášho krvného cukru tým, že Váš organizmus lepšie využíva inzulín, ktorý sa v ňom tvorí. Váš lekár po 3 až 6 mesiacoch po začatí užívania lieku skontroluje, či na Vás Pioglitazon Krka pôsobí.

Pioglitazone Krka sa môže používať samostatne u pacientov, ktorí nemôžu užívať metformín, a u pacientov, pri ktorých sa liečba s diétou a cvičením nepodarilo kontrolovať hladinu cukru v krvi, alebo sa môže pridať k iným liečbam (napríklad k liečbe sulfonylmočovinou alebo inzulínom), keď sa pomocou nich nepodarilo dostatočne kontrolovať hladinu cukru v krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pioglitazone Krka

Neužívajte Pioglitazone Krka

- keď ste alergický na pioglitazón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Pioglitazonu Krka (uvedených v časti 6).
- keď trpíte na srdcové zlyhanie alebo ste v minulosti trpeli na srdcové zlyhanie.
- keď máte ochorenie pečene.
- keď ste mali diabetickú ketoacidózu (komplikácie cukrovky spôsobujúce výrazné zníženie telesnej hmotnosti, nevoľnosť alebo zvracanie).
- ak máte alebo ste mali rakovinu močového mechúra.
- ak sa vo Vašom moči vyskytuje krv, ktorú Váš doktor nevyšetril.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Pioglitazone Krka, oznámte Vášmu lekárovi

- keď trpíte zadržovaním vody (retencia tekutín) alebo máte problémy so srdcovým zlyhaním, najmä ak máte viac ako 75 rokov.
- keď máte špeciálny typ očného diabetického ochorenia nazývaného makulárny edém (opuch zadnej časti oka).

- keď máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko otehotnenia, pretože počas užívania Pioglitazonu Krka môžete opakovane ovulovať. Ak sa Vás to týka, použite vhodnú antikoncepciu aby ste predišli možnému neplánovanému tehotenstvu.
- keď máte problémy s pečeňou alebo srdcom. Predtým ako začnete užívať Pioglitazone Krka, bude Vám odobratá vzorka krvi kvôli funkcii Vašej pečene. Toto sa môže opakovať v pravidelných intervaloch. U niektorých pacientov s dlhotrvajúcim diabetes mellitus 2. typu a srdcovou poruchou alebo predchádzajúcou mozgovou príhodou, ktorí boli liečení Pioglitazonom Krka a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytnú prejavy a príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné skrátenie dychu alebo rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokálny opuch (edém).

Ak užívate Pioglitazone Krka s ďalšími liekmi na diabetes, je pravdepodobné, že Vaša hladina krvného cukru klesne pod normálnu hladinu (hypoglykémia).

Môže tiež dôjsť k poklesu krvného obrazu (anémii).

Zlomeniny

Bol zaznamenaný vyšší počet zlomenín u žien (ale nie u mužov), ktoré užívali pioglitazón. Túto skutočnosť bude Váš lekár pri liečbe cukrovky brať do úvahy.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Iné lieky a Pioglitazone Krka

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvyčajne môžete pokračovať v užívaní iných liekov popri liečbe Pioglitazonom Krka. Avšak, pri určitých liekoch je viac pravdepodobné, že ovplyvňujú hladinu cukru v krvi:

- gemfibrozil (používaný na zníženie cholesterolu)
- rifampicin (používaný na liečbu tuberkulózy a iných infekcií)

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate niektorí z nich. Vaša krv bude skontrolovaná a dávkovanie Pioglitazonu Krka bude podľa potreby upravené.

Pioglitazone Krka a jedlo a nápoje

Tablety môžete užívať bez ohľadu na príjem potravy. Tablety by ste mali zapíť pohárom vody.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Lekár preruší užívanie tohto lieku.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pioglitazón neovplyvní Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje, ale buďte opatrní ak zaznamenáte poruchu videnia.

Pioglitazone Krka obsahuje monohydrát laktózy.

Ak Vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte Vášho lekára skôr ako užíjete Pioglitazone Krka.

3. Ako užívať Pioglitazone Krka

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne. V prípade potreby Vám lekár môže predpísať odlišné dávkovanie. Ak máte pocit, že účinok Pioglitazonu Krka je priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Keď sa Pioglitazone Krka užíva v kombinácii s inými liekmi používanými pri liečbe cukrovky (napr. inzulín, chlórpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), Váš lekár vám oznámi, či máte užívať nižšiu dávku týchto liekov.

Váš lekár bude chcieť, aby ste počas liečby Pioglitazonom Krka pravidelne absolvovali vyšetrenia krvi. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene.

Ak dodržiavate diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Pioglitazonom Krka. Vašu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára. **Použitie u detí a dospievajúcich**

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Ak užijete viac Pioglitazonu Krka ako máte

Ak náhodou užijete nadmerný počet tabliet alebo ak niekto iný, prípadne dieťa, užije Váš liek, okamžite vyhľadajte pomoc lekára alebo lekárnika. Hladina Vášho krvného cukru môže klesnúť pod normálnu hladinu a môže byť zvýšená požitím cukru. Odporúča sa preto nosiť so sebou kocky cukru, sladkosti, sušienky alebo sladké ovocné šťavy.

Ak zabudnete užiť Pioglitazone Krka

Užívajte Pioglitazone Krka denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojitz dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Pioglitazone Krka

Pioglitazone Krka sa má užívať každý deň, aby účinkoval správne. Ak prestanete Pioglitazone Krka užívať, Vaša hladina krvného cukru sa môže zvýšiť. Pred ukončením liečby sa poraďte so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov sa vyskytli najmä tieto závažné vedľajšie účinky:

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka v kombinácii s inzulínom sa často vyskytuje srdcové zlyhanie (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí). Srdcové zlyhanie sa prejavuje ako dýchavica, alebo rýchle zvýšenie telesnej váhy alebo miestne opuchy (edémy). Ak sa u Vás vyskytnú niektoré z týchto prejavov, najmä ak máte viac ako 65 rokov, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka bol zaznamenaný výskyt rakoviny močového mechúra (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí). Medzi prejavy a príznaky patria krv v moči, pálenie pri močení alebo náhle nutkanie na močenie. Ak máte niektoré z týchto príznakov, kontaktujte čo najskôr svojho lekára.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka v kombinácii s inzulínom sa tiež veľmi často vyskytujú miestne opuchy (edémy). Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

U žien užívajúcich Pioglitazone Krka boli často hlásené (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí) zlomeniny kostí. Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka bolo tiež hlásené nejasné videnie spôsobené opuchom (alebo tekutinou) v zadnej časti oka (frekvencia nie je známa). Ak sa u Vás vyskytne tento prejav prvýkrát, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi. Ak už ste mali v minulosti nejasné videnie a prejavy sa zhoršia, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Paglitaz boli hlásené alergické reakcie (frekvencia výskytu neznáma). Ak máte závažnú alergickú reakciu, vrátane žihľavky a opuchu tváre, pier, jazyka alebo hrdla, ktoré môžu sťažiť dýchanie alebo prehĺtanie, prestaňte užívať tento liek a oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka sú:

časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí)

- infekcie dýchacieho traktu
- poruchy videnia
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata citlivosti

menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zápal prínosových dutín (sinusitída)
- nespavosť (insomnia)

neznáme (z dostupných údajov)

- zvýšenie pečeňových enzýmov
- alergické reakcie

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich Pioglitazone Krka s inými antidiabetikami sú:

veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10-tich ľudí)

- zníženie hladiny krvného cukru (hypoglykémia)

časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10-tich ľudí)

- bolesť hlavy
- závraty
- bolesť kĺbov
- impotencia
- bolesť chrbta
- skrátenie dychu
- mierne zníženie počtu červených krviniek
- nafukovanie

menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- prítomnosť cukru, bielkovín v moči
- zvýšenie enzýmov
- točenie hlavy (vertigo)
- potenie
- únava
- zvýšená chuť do jedla

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pioglitazone Krka

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke po "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky nelikvidujte odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pioglitazone Krka obsahuje

- Liečivo je pioglitazón. Každá tableta obsahuje 45 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, hyprolóza, (E463), sodná soľ karmelózy a magnéziumstearát (E572).

Ako vyzerá Pioglitazone Krka a obsah balenia

Tablety sú biele až takmer biele, okrúhle so skosenými hranami s označením „45“ na jednej strane (priemer 10,0 mm).

Tablety sú dodávané v škatuľkách s 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 98 tabletami v blistri. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 145 150

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) 6 671 658

Ελλάδα

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

España

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

KRKA 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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.