

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Sepioglin 15 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky:

Každá tableta obsahuje 36,866 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele, okrúhle, ploché tablety, s vytlačeným označením „15“ na jednej strane a s priemerom približne 5,5 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

- s metformínom, u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie metformínom
- 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.

ako **trojitá perorálna liečba** v kombinácii s

- metformínom a sulfonylmočovinou, u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek dvojitej perorálnej liečby.

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

Počiatočná dávka môže byť pri liečbe pioglitazónom 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 zahájení 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 najmenšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Poruchy funkcie obličiek

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

Poruchy funkcie pečene

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

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť pioglitazónu u detí pod 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

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

4.3 Kontraindikácie

Pioglitazón je kontraindikovaný u pacientov:

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

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), lekári by mali 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 post-marketingové prípady srdcového zlyhania. U pacientov, u ktorých sa pioglitazón používa v kombinácii s inzulínom sa majú sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti a edém. Keďže inzulín aj 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 vyváženie výhod a rizík liečby.

Rakovina močového mechúra

Prípady karcinómu močového mechúra boli v meta-analýzách 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 študijnému 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, história fajčenia, expozícia niektorých pracovných alebo chemoterapeutických prípravkov, napr. cyklofosfamidu alebo ak je pacient pred liečbou oblasti panvy ožarovaním). 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 zahájiť u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT > 2,5-násobok horného limitu normy) alebo s akýmkoľvek inými znakmi 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 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 liečených 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 prípady nového 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 súhrnej analýze zlomenín ako nežiaducich účinkov z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdií, ktoré zahŕňali 8100 pacientov liečených pioglitazónom a 7400 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 u žien liečených pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 rok liečených pacientok u žien liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je tak 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

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

V dôsledku prehĺbenia 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).

Sepioglin tablety 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 významne neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenpropionu 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 inhibítory HMGCoA reduktázy.

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibítor 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. Glykemickú kompenzáciu 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. Glykemickú kompenzáciu 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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcom texte sú uvedené 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. Nežiaduce účinky 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 (nemôžu byť odhadované z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej incidence a závažnosti.

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono-terapia	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 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 ¹	Časté	časté	menej časté		
makulárny edém ²	Neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo			menej časté		

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono- terapia	Kombinácia			
		s metfor- mínom	so sulfo- nylmočovi- nou	s metformí- nom a sulfonylmo- čovinou	s inzulínom
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
srdcové zlyhanie ³					časté
Benígne, malígne a nešpecifikované nádory (vrátane cýst a polypov)					
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	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					

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono- terapia	Kombinácia			
		s metfor- mínom	so sulfo- nylmočovi- nou	s metformí- nom a sulfonylmo- čovinou	s inzulínom
reakcie v mieste podania					
Edém					veľmi časté
Únava			menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁵	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšená hladina kreatinín-fosfokinázy				časté	
zvýšená hladina laktátdehydroge-názy			menej časté		
zvýšená hladina alanínaminotrans aminázy ⁶	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme

¹ Boli hlásené poruchy zraku najmä na začiatku liečby a súviseli so zmenami krvnej glukózy kvôli dočasnej zmene pružnosti a indexu lomu šošoviek ako je vidieť u iných hypoglykemických liečbach.

² 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.

³ 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 štúdii 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, nevedlo to k zvýšeniu mortality v tejto štúdii. Srdcové zlyhanie bolo pozorované pri podávaní pioglitazónu v praxi zriedkavo, ale častejšie keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

⁴ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduci účinok v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8100 pacientov liečených pioglitazónom a 7400 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%).

⁵ V porovnávaciach 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 porovnávaciach 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.

⁶ V klinických štúdiách s pioglitazónom bol výskyt zvýšenia ALT nad trojnásobok horného limitu normy rovnaký ako po placebe, ale nižší ako v porovnávaciach skupinách s metformínom alebo sulfonfylmočovinou. Priemerné hladiny pečňových enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené. Počas postmarketingového sledovania sa zriedkavo vyskytli prípady zvýšenia hodnôt pečňových enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie. Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak príčinný vzťah nebol potvrdený.

4.9 Predávkovanie

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. V prípade predávkovania je nutné zahájiť 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.

Účinky pioglitazónu sú pravdepodobne sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gamma receptor aktivovaný proliferátorom peroxizónu), 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.

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. Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA_{1c} \geq 8\%$ 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 $HbA_{1c} \leq 8\%$) 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 HbA_{1c} od počiatocnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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 narastaním telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, zatiaľčo podiel extra-abdominálneho tuku 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, zatiaľ čo 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 5238 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 sulfonylmočovinou. Vhodní pacienti museli trpieť na jedno alebo viac s nasledovných ochorení: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánnu kardiálnu 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.

Deti a dospievajúci

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre pioglitazón 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 obyčajne 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 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 3-6 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.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou 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 hemodilúciou, 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 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 myši 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) viela liečba ďalšími dvoma tiazolidindiónmi k zvýšenej početnosti nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Vápenatá soľ karmelózy
Hydroxypropylcelulóza
Monohydrát laktózy
Magneziumstearát

6.2 Inkompatibilita

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

PA/alumínium/PVC/alumínium blistre, balenia obsahujúce 14, 28, 30, 50, 56, 90 a 98 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Atény, Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Sepioglin 30 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky:

Každá tableta obsahuje 73,731 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele, okrúhle, ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane, s vytlačeným označením „30“ na druhej strane a s priemerom približne 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 **dvojitá perorálna liečba** v kombinácii

- s metformínom, u pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie metformínom
- 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.

ako **trojitá perorálna liečba** v kombinácii s

- metformínom a sulfonylmočovinou, u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek dvojitej perorálnej liečby.

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

Počiatočná dávka pri liečbe pioglitazónom 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 zahájení 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 najmenšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Poruchy funkcie obličiek

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

Poruchy funkcie pečene

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

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť pioglitazónu u detí pod 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

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

4.3 Kontraindikácie

Pioglitazón je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- so srdcovým zlyhaním alebo anamnézou srdcového zlyhania (štádiá NYHA I až IV),
- s poruchou funkcie pečene,
- s 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), lekári by mali 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 post-marketingové prípady srdcového zlyhania. U pacientov, u ktorých sa pioglitazón používa v kombinácii s inzulínom sa majú sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti a edém. Keďže inzulín aj 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 a zomrenia a srdcového zlyhania) treba u starších osôb pred liečbou a počas nej zvážiť vyvážené výhody a riziká 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 študijnému 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, história fajčenia, expozícia niektorých pracovných alebo chemoterapeutických prípravkov napr. cyklofosfamidu alebo ak je pacient pred liečbou oblasti panvy ožarovaním). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť ľubovoľnú makroskopickú hematuriu.

Pri výskyte symptómov makroskopickej hematurie 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 zahájiť u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT > 2,5-násobok horného limitu normy) alebo s akýmkoľvek inými znakmi 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 známk 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 sulfonfylmočovinu 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 liečených pioglitazónom v rámci dvojitej alebo trojitej perorálnej liečby so sulfonfylmočovinou alebo dvojitej liečby s inzulínom riziko vzniku hypoglykémie závislej od dávky, preto môže byť potrebné zníženie dávky sulfonfylmočoviny alebo inzulínu.

Ochorenia oka

Pri liečbe thiazolidindiónmi, vrátane pioglitazónu, boli v rámci postmarketingového sledovania hlásené prípady nového 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 súhrnej analýze zlomenín ako nežiaducich účinkov z randomizovaných kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdií, ktoré zahŕňali 8100 pacientov liečených pioglitazónom a 7400 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 incidenciu zlomenín bola 1,9 fraktúr na 100 rok liečených pacientok u žien liečených pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 rok liečených pacientok u žien liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je tak 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 pioglitazónu 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 významne neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumonu a metformínu. Nezáda 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 inhibítory HMGCoA reductázy.

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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcom texte sú uvedené 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. Nežiaduce účinky 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 (nemôžu byť odhadované z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej incidencie a závažnosti.

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono-terapia	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 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 ¹	časté	časté	menej časté		
makulárny edém ²	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo			menej časté		
Poruchy srdca a					

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono- terapia	Kombinácia			
		s metfor- mínom	so sulfo- nylmočovi- nou	s metformí- nom a sulfonylmo- čovinou	s inzulínom
srdcovej činnosti					
srdcové zlyhanie ³					časté
Benígne, malígne a nešpecifikované nádory (vrátane cýst a polypov)					
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 ⁴	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					

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono-terapia	Kombinácia			
		s metformínom	so sulfonylmočovinou	s metformínom a sulfonylmočovinou	s inzulínom
edém					veľmi časté
únava			menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁵	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšená hladina kreatinín-fosfokinázy				časté	
zvýšená hladina laktátdehydrogenázy			menej časté		
zvýšená hladina alanínaminotransaminázy ⁶	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme

¹ Boli hlásené poruchy zraku najmä na začiatku liečby a súviseli so zmenami krvnej glukózy kvôli dočasnej zmene pružnosti a indexu lomu šošoviek ako je vidieť u iných hypoglykemických liečbach.

² 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.

³ 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 štúdii 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, nevedlo to k zvýšeniu morality v tejto štúdii. Srdcové zlyhanie bolo pozorované pri podávaní pioglitazónu v praxi zriedkavo, ale častejšie keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

⁴ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduci účinok v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8100 pacientov liečených pioglitazónom a 7400 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%).

⁵ 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 sulfonylmočovinou. 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 pridání sulfonfylmočoviny k metformínu sa telesná hmotnosť zvýšila v priemere o 1,3 kg a po pridání metformínu k sulfonfylmočovine sa znížila v priemere o 1,0 kg.

⁶ 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 pečeneých enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené. Počas postmarketingového sledovania sa zriedkavo vyskytli prípady zvýšenia hodnôt pečeneých enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie. Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak príčinný vzťah nebol potvrdený.

4.9 Predávkovanie

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. V prípade predávkovania je nutné zahájiť 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.

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 a zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

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. Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA_{1c} \geq 8\%$ po prvých 6 mesiacoch liečby), bolo predĺžené trvanie klinickej štúdie porovnávajúcej monoterapiu pioglitazónom s monoterapiou gliklazidom. Analýza podľa Kaplana-Meyera preukázala kratší čas do zlyhania liečby u pacientov liečených gliklazidom v porovnaní s pioglitazónom. Kontrola glykémie (definovaná ako $HbA_{1c} \leq 8\%$) 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 HbA_{1c} od počiatočnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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 verzus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v malej štúdii trvajúcej 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným narastaním telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, zatiaľčo podiel extra-abdominálneho tuku 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, zatiaľ čo 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 5238 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 sulfonylmočovinou. Vhodní pacienti museli trpieť na jedno alebo viac s 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 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.

Deti a dospievajúci

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre pioglitazón 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 obyčajne 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. Spoločné 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.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou 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 hemodilúciou, 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

inzulínovej 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 myši 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 zvýšenej početnosti nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Vápenatá soľ karmelózy
Hydroxypropylcelulóza
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát

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

PA/alumínium/PVC/alumínium blistre, balenia s 14, 28, 30, 50, 56, 90 a 98 tabletami

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Atény, Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Sepioglin 45 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky:

Každá tableta obsahuje 110.596 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele, okrúhle, ploché tablety s vytlačeným označením „45“ na jednej strane a s priemerom približne 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 nadváhou) nedostatočne kompenzovaných diétou a fyzickou aktivitou, pre ktorých nie je metformín vhodný z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie.

ako **dvojité perorálna liečba** v kombinácii

- s metformínom, u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie metformínom
- so sulfonfylmočovinou, iba u dospelých pacientov s intoleranciou metformínu alebo pre ktorých je metformín kontraindikovaný, s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie sulfonfylmočovinou.

ako **trojitá perorálna liečba** v kombinácii s

- metformínom a sulfonfylmočovinou, u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek dvojitej perorálnej liečby.

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

Počiatočná dávka pri liečbe pioglitazónom 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 zahájení 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 najmenšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Poruchy funkcie obličiek

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

Poruchy funkcie pečene

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

Deti a dospievajúci

Bežnosť a účinnosť pioglitazónu u detí pod 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

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

4.3 Kontraindikácie

Pioglitazón je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- so srdcovým zlyhaním alebo anamnézou srdcového zlyhanie (štádiá NYHA I až IV),
- s poruchou funkcie pečene,
- s 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), lekári by mali 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 post-marketingové prípady srdcového zlyhania. U pacientov, u ktorých sa pioglitazón používa v kombinácii s inzulínom sa majú sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti a edém. Keďže inzulín aj 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 a zlomenín a srdcového zlyhania) treba u starších osôb pred liečbou a počas nej zvážiť vyváženie výhod a rizík 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 študijnému 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, história fajčenia, expozícia niektorých pracovných alebo chemoterapeutických prípravkov, napr. cyklofosfamidu alebo ak je pacient pred liečbou oblasti panvy ožarovaním). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť ľubovoľnú makroskopickú hematuriu.

Pri výskyte symptómov makroskopickej hematurie 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 zahájiť u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT > 2,5-násobok horného limitu normy) alebo s akýmkoľvek inými znakmi 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 známk dysfunkcie pečene, ako je napr. nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie,

bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, sa musia skontrolovať hladiny pečenných 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 3,1% a hematokritu o 3,6–4,1%) a v menšom rozsahu pre sulfonfylmočovinu 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 liečených pioglitazónom v rámci dvojitej alebo trojitej perorálnej liečby so sulfonfylmočovinou alebo dvojitej liečby s inzulínom riziko vzniku hypoglykémie závislej od dávky, preto môže byť potrebné zníženie dávky sulfonfylmočoviny alebo inzulínu.

Ochorenia oka

Pri liečbe thiazolidindiónmi, vrátane pioglitazónu, boli v rámci postmarketingového sledovania hlásené prípady nového 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 súhrnej analýze zlomenín ako nežiaducich účinkov z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdií, ktoré zahŕňali 8100 pacientov liečených pioglitazónom a 7400 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 u žien liečených pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 rok liečených pacientok u žien liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je tak 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

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

V dôsledku prehĺbenia 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).

Sepioglin tablety obsahujú monohydrát laktózy a preto sa nesmú predpisovať pacientom so zriedkavou vrodenou galaktózovou intoleranciou, Lapp-laktázovou deficienciou alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón významne neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenpropionu 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 inhibítory 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. Glykemickú kompenzáciu 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. Glykemickú kompenzáciu 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

Sepioglin nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí majú skúsenosť s poruchou videnia majú byť varovaní pred riadením vozidiel alebo obsluhou stroja.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcom texte sú uvedené 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. Nežiaduce účinky 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 (nemôžu byť odhadované z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono-terapia	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 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 ¹	časté	časté	menej časté		
makulárny edém ²	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo			menej časté		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono- terapia	Kombinácia			
		s metfor- mínom	so sulfo- nylmočovi- nou	s metformí- nom a sulfonylmo- čovinou	s inzulínom
srdcové zlyhanie ³					časté
Benígne, malígne a nešpecifikované nádory (vrátane cýst a polypov)					
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 ⁴	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

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono-terapia	Kombinácia			
		s metformínom	so sulfonylmočovinou	s metformínom a sulfonylmočovinou	s inzulínom
únavu			menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁵	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšená hladina kreatinín-fosfokinázy				časté	
zvýšená hladina laktátdehydrogenázy			menej časté		
zvýšená hladina alanínaminotransaminázy ⁶	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme

¹ Boli hlásené poruchy zraku najmä na začiatku liečby a súviseli so zmenami krvnej glukózy kvôli dočasnej zmene pružnosti a indexu lomu šošoviek ako je vidieť u iných hypoglykemických liečbach.

² 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.

³ 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 štúdii 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, nevedelo to k zvýšeniu mortality v tejto štúdii. Srdcové zlyhanie bolo pozorované pri podávaní pioglitazónu v praxi zriedkavo, nie častejšie keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

⁴ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduci účinok v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8100 pacientov liečených pioglitazónom a 7400 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%).

⁵ 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 sulfonylmočovinou. 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.

⁶ 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 pečeneých enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené. Počas postmarketingového sledovania sa zriedkavo vyskytli prípady zvýšenia hodnôt pečeneých enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie. Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak príčinný vzťah nebol potvrdený.

4.9 Predávkovanie

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. V prípade predávkovania je nutné zahájiť 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.

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.

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. Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA_{1c} \geq 8\%$ 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 $HbA_{1c} \leq 8\%$) 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 HbA_{1c} od počiatočnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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 verzus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v malej štúdii trvajúcej 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným narastaním telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, zatiaľčo podiel extra-abdominálneho tuku 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, zatiaľ čo 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 5238 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 sulfonylmočovinou. Vhodní pacienti museli trpieť na jedno alebo viac s 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 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.

Deti a dospievajúci

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre pioglitazón 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 obyčajne 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. Spoločné 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.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou 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 hemodilúciou, 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

inzulínovej 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 myši 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 zvýšenej početnosti nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Vápenatá soľ karmelózy
Hydroxypropylcelulóza
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát

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

PA/alumínium/PVC/alumínium blistre, balenia s 14, 28, 30, 50, 56, 90 a 98 tabletami

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Atény, Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA
ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Specifar S.A.
1, 28 Octovriou Str.
Ag. Varvara
EL-12351 Atény
Grécko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predloží do 1 mesiaca od rozhodnutia výboru aktualizovaný plán riadenia rizík, ktorý bude zahŕňať opatrenia na minimalizáciu rizika, ako je uvedené ďalej v texte, a to v súlade s opatreniami požadovanými pre referenčný liek.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vykoná aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sa dohodnú v pláne riadenia rizík, ktorý sa predloží a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík odsúhlaseného Výborom pre humánne lieky (CHMP).

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť

- Ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika
- Ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)
- Na žiadosť Európskej agentúry pre lieky

PSUR

Časový harmonogram pre predloženie PSUR sa má riadiť časovým harmonogramom pre predloženie PSUR pre referenčný liek.

• PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytne vzdelávací balíček cielený pre všetkých lekárov, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/podávať pioglitazón. Pred distribúciou návodu pre lekárov predpisujúcich príslušný liek v jednotlivých členských štátoch musí držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nechať odsúhlasiť príslušnému vnútroštátnemu orgánu obsah a formu vzdelávacieho materiálu spolu s komunikačným plánom.

- Tento vzdelávací balíček je zameraný na zvýšenie povedomia o dôležitých identifikovaných rizikách rakoviny močového mechúra a zlyhania srdca a na celkové odporúčania na optimalizáciu prínosu vzhľadom na riziká na úrovni pacienta.
- Vzdelávací balíček lekára má obsahovať: súhrn charakteristických vlastností lieku, písomnú informáciu a návod pre lekárov predpisujúcich príslušný liek.

Návod pre lekárov predpisujúcich príslušný liek má zvýrazniť nasledujúce:

- Kritériá výberu pacientov vrátane informácie, že pioglitazón by nemá byť použitý ako liek prvej voľby a zvýraznenie potreby pravidelného vyhodnotenia výhod liečby.
- Riziko rakoviny močového mechúra a odporúčanie na minimalizáciu príslušného rizika.
- Riziko zlyhania srdca a odporúčanie na minimalizáciu príslušného rizika.
- S ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomenín a srdcového zlyhania) treba u starších osôb dávať pozor pri užívaní lieku.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Sepioglin 15 mg tablety

Pioglitazón

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet

28 tabliet

30 tabliet

50 tabliet

56 tabliet

90 tabliet

98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atény, Grécko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PISME

Sepioglin 15 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Sepioglin 30 mg tablety

Pioglitazón

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet

28 tabliet

30 tabliet

50 tabliet

56 tabliet

90 tabliet

98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atény, Grécko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sepioglin 30 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Sepioglin 45 mg tablety

Pioglitazón (vo forme hydrochloridu)

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet

28 tabliet

30 tabliet

50 tabliet

56 tabliet

90 tabliet

98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atény, Grécko

12. REGISTRÁCNE ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sepioglin 45 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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

1. NÁZOV LIEKU

Sepioglin 15 mg tablety

Pioglitazón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Vaia S.A. (logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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

1. NÁZOV LIEKU

Sepioglin 30 mg tablety

Pioglitazón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Vaia S.A. (logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ (SKRATKY PRE DNI V TÝŽDNI PRE BALENIE PODĽA KALENDÁRNYCH DNÍ)

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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

1. NÁZOV LIEKU

Sepioglin 45 mg tablety

Pioglitazón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Vaia S.A. (logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Sepioglin 15 mg tablety Pioglitazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Sepioglin a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Sepioglin
3. Ako užívať Sepioglin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sepioglin
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE SEPIOGLIN A NA ČO SA POUŽÍVA

Sepioglin obsahuje pioglitazón. Je to liek používaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca podávanie 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, Sepioglin 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 Sepioglin pôsobí.

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

2. SKÔR AKO UŽIJETE SEPIOGLIN

Neužívajte Sepioglin

- keď ste precitlivý (alergický) na pioglitazón alebo niektorú z ďalších zložiek Sepioglinu.
- keď trpíte na srdcové zlyhanie alebo ste trpeli na srdcové zlyhanie v minulosti.
- 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 nevyšetрил.

Buďte zvlášť opatrný pri Sepiogline

Skôr ako začnete užívať tento liek, 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 diabetického ochorenia oka nazývaného makulárny edém (opuch zadnej časti oka).

- keď máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko otehotnenia, pretože počas užívania Sepioglinu 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 Sepioglin, 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 Sepioglinom a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytnú znaky a príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné skrátenie dychu alebo rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokálny opuch (edém).

Ak užívate Sepioglin 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

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnika.

Zvyčajne môžete pokračovať v užívaní iných liekov počas liečby Sepioglinom.

Avšak, pri určitých liekoch je viac pravdepodobné, že ovplyvňujú na 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 Sepioglinu bude podľa potreby upravené.

Užívanie Sepioglinu spolu s jedlom a nápojmi

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

Tehotenstvo a dojčenie

Oznámte svojmu lekárovi

- ak predpokladáte, že by ste mohla byť tehotná, ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- ak dojčíte alebo plánujete dojčiť.

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.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Sepioglin

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte vášho lekára skôr ako užijete Sepioglin.

3. AKO SA UŽÍVA SEPIOGLIN

Užíva sa jedna tableta s obsahom 15 mg pioglitazónu raz denne. V prípade potreby vám lekár môže predpísať odlišné dávkovanie. Ak máte dojem, že účinok Sepioglinu je príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Keďže Sepioglin sa 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 od Vás bude chcieť, aby ste sa počas liečby Sepioglinom pravidelne podrobili vyšetreniam krvi. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene.

Ak dodržiavate diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Sepioglinom.

Vašu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Ak ste užili viac Sepioglinu ako ste mali

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 ste zabudli užiť Sepioglin

Sepioglin sa snažte užívať denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Sepioglin

Sepioglin má byť užívaný každý deň, aby účinkoval správne. Ak prestanete Sepioglin užívať, Vaša hladina krvného cukru sa môže zvýšiť. Poradte sa so svojím lekárom pred ukončením liečby. Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

U pacientov sa vyskytli najmä tieto závažné vedľajšie účinky:

U pacientov užívajúcich pioglitazón v kombinácii s inzulínom sa často vyskytuje srdcové zlyhanie (1 až 10 pacientov zo 100). 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 pioglitazón bol menej častý výskyt rakoviny močového mechúra (1 až 10 užívateľov z 1000). 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 pioglitazón 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 pioglitazón boli často hlásené (u 1 až 10 pacientok zo 100) zlomeniny kostí. Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich pioglitazón 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.

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

časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)

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

menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)

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

neznáme (z dostupných údajov)

- zvýšenie pečeňových enzýmov

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

veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10)

- zníženie hladiny krvného cukru (hypoglykémia)

časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)

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

menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)

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

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ SEPIOGLIN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Sepioglin po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po slove "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Sepioglin obsahuje

- Liečivo je pioglitazón. Každá tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalej obsahuje monohydrát laktózy, hydroxypropylcelulózu, vápenatú soľ karmelózy a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Sepioglin a obsah balenia

Sepioglin 15 mg tablety sú biele, okrúhle, ploché tablety s vytlačeným označením „15“ na jednej strane a s priemerom približne 5,5 mm. Tablety sú dodávané v PA/alumínium/PVC/alumínium blistroch, pričom balenia sú po 14, 28, 30, 50, 56, 90 a 98 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atény, Grécko

Výrobca

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atény, Grécko

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Sepioglin 30 mg tablety Pioglitazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Sepioglin a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Sepioglin
3. Ako užívať Sepioglin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sepioglin
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE SEPIOGLIN A NA ČO SA POUŽÍVA

Sepioglin obsahuje pioglitazón. Je to liek používaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca podávanie 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, Sepioglin 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 Sepioglin pôsobí.

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

2. SKÔR AKO UŽIJETE SEPIOGLIN

Neužívajte Sepioglin

- keď ste precitlivý (alergický) na pioglitazón alebo niektorú z ďalších zložiek Sepioglinu
- keď trpíte na srdcové zlyhanie alebo ste trpeli na srdcové zlyhanie v minulosti.
- 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 nevyšetрил.

Buďte zvlášť opatrný pri Sepiogline

Skôr ako začnete užívať tento liek, 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 diabetického ochorenia oka nazývaného makulárny edém (opuch zadnej časti oka).

- keď máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko otehotnenia, pretože počas užívania Sepioglinu 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 Sepioglin, 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 Sepioglinom a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytnú znaky a príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné skrátenie dychu alebo rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokálny opuch (edém).

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

Môže 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

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvyčajne môžete pokračovať v užívaní iných liekov počas liečby Sepioglinom.

Avšak, pri určitých liekoch je viac pravdepodobné, že ovplyvňujú na hladinu cukru v krvi:

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

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

Užívanie Sepioglinu spolu s jedlom a nápojmi

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

Tehotenstvo a dojčenie

Oznámte svojmu lekárovi

- ak predpokladáte, že by ste mohla byť tehotná, ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- ak dojčíte alebo plánujete dojčiť.

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.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Sepioglinu

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte vášho lekára skôr ako užijete Sepioglin.

3. AKO SA UŽÍVA SEPIOGLIN

Užíva sa jedna tableta s obsahom 30 mg pioglitazónu raz denne. V prípade potreby vám lekár môže predpísať odlišné dávkovanie. Ak máte dojem, že účinok Sepioglinu je príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Keďže Sepioglin sa 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 od Vás bude chcieť, aby ste sa počas liečby Sepioglinom pravidelne podrobili vyšetreniam krvi. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene.

Ak dodržiavate diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Sepioglinom.

Vašu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Ak ste užili viac Sepioglinu ako ste mali

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 ste zabudli užiť Sepioglin

Sepioglin sa snažte užívať denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Sepioglin

Sepioglin má byť užívaný každý deň, aby účinkoval správne. Ak prestanete Sepioglin užívať, Vaša hladina krvného cukru sa môže zvýšiť. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred ukončením liečby.

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

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

U pacientov sa vyskytli najmä tieto závažné vedľajšie účinky:

U pacientov užívajúcich pioglitazón v kombinácii s inzulínom sa často vyskytuje srdcové zlyhanie (1 až 10 pacientov zo 100). 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 pioglitazón bol menej častý výskyt rakoviny močového mechúra (1 až 10 užívateľov z 1000). 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 pioglitazón 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 pioglitazón boli často hlásené (u 1 až 10 pacientok zo 100) zlomeniny kostí. Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich pioglitazón 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.

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

časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)

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

menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)

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

neznáme (z dostupných údajov)

- zvýšenie pečeňových enzýmov

Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich pioglitazón s inými antidiabetikami sú:

veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10)

- zníženie hladiny krvného cukru (hypoglykémia)

časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)

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

menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)

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

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ SEPIOGLIN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Sepioglin po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po slove "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Sepioglin obsahuje

- Liečivo je pioglitazón. Každá tableta obsahuje 30 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalej obsahuje monohydrát laktózy, hydroxypropylcelulózu, vápenatú soľ karmelózy a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Sepioglin a obsah balenia

Sepiogling 30 mg tablety sú biele, okrúhle, ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane, s vytlačeným označením „30“ na druhej strane a s priemerom približne 7,0 mm. Tablety sú dodávané v blistrových baleniach po 14, 28, 30, 50, 56, 90 alebo 98 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atény, Grécko

Výrobca

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atény, Grécko

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Sepioglin 45 mg tablety Pioglitazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Sepioglin a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Sepioglin
3. Ako užívať Sepioglin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sepioglin
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE SEPIOGLIN A NA ČO SA POUŽÍVA

Sepioglin obsahuje pioglitazón. Je to liek používaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca podávanie 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, Sepioglin 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 Sepioglin pôsobí.

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

2. SKÔR AKO UŽIJETE SEPIOGLIN

Neužívajte Sepioglin

- keď ste precitlivý (alergický) na pioglitazón alebo niektorú z ďalších zložiek Sepioglinu
- keď trpíte na srdcové zlyhanie alebo ste trpeli na srdcové zlyhanie v minulosti.
- 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 nevyšetрил.

Buďte zvlášť opatrný pri Sepiogline

Skôr ako začnete užívať tento liek, 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 diabetického ochorenia oka nazývaného makulárny edém (opuch zadnej časti oka).

- keď máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko otehotnenia, pretože počas užívania Sepioglinu môžete opakovane ovulovať. Ak sa Vás to týka, použite vhodnú antikoncepciu aby ste predišli možnému plánovanému tehotenstvu.
- keď máte problémy s pečeňou alebo srdcom. Predtým ako začnete užívať Sepioglin, 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 Sepioglinom a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytnú znaky a príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné skrátenie dychu alebo rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokálny opuch (edém).

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

Môže 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

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvyčajne môžete pokračovať v užívaní iných liekov počas liečby Sepioglinom.

Avšak, pri určitých liekoch je viac pravdepodobné, že ovplyvňujú na 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 Sepioglinu bude podľa potreby upravené.

Užívanie Sepioglinu spolu s jedlom a nápojmi

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

Tehotenstvo a dojčenie

Oznámte svojmu lekárovi

- ak predpokladáte, že by ste mohla byť tehotná, ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- ak dojčíte alebo plánujete dojčiť.

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.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Sepioglin

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte vášho lekára skôr ako užijete Sepioglin.

3. AKO SA UŽÍVA SEPIOGLIN

Užíva sa jedna tableta s obsahom 45 mg pioglitazónu raz denne. V prípade potreby vám lekár môže predpísať odlišné dávkovanie. Ak máte dojem, že účinok Sepioglinu je príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Keďže Sepioglin sa 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 od Vás bude chcieť, aby ste sa počas liečby Sepioglinom pravidelne podrobili vyšetreniam krvi. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene.

Ak dodržiavate diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Sepioglinom.

Vašu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Ak ste užili viac Sepioglinu ako ste mali

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 ste zabudli užiť Sepioglin

Sepioglin sa snažte užívať denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Sepioglin

Sepioglin má užívaný každý deň, aby účinkoval správne. Ak prestanete Sepioglin užívať, Vaša hladina krvného cukru sa môže zvýšiť. Poradte sa so svojim lekárom pred ukončením liečby.

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

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

U pacientov sa vyskytli najmä tieto závažné vedľajšie účinky:

U pacientov užívajúcich pioglitazón v kombinácii s inzulínom sa často vyskytuje srdcové zlyhanie (1 až 10 pacientov zo 100). 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 pioglitazón bol menej častý výskyt rakoviny močového mechúra (1 až 10 užívateľov z 1000). 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 pioglitazón 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 pioglitazón boli často hlásené (u 1 až 10 pacientok zo 100) zlomeniny kostí. Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich pioglitazón 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.

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

časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)

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

menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)

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

neznáme (z dostupných údajov)

- zvýšenie pečeňových enzýmov

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

veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10)

- zníženie hladiny krvného cukru (hypoglykémia)

časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)

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

menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)

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

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ SEPIOGLIN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Sepioglin po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po slove "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Sepioglin obsahuje

- Liečivo je pioglitazón. Každá tableta obsahuje 45 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalej obsahuje monohydrát laktózy, hydroxypropylcelulózu, vápenatú soľ karmelózy a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Sepioglin a obsah balenia

Sepioglin 45 mg tablety sú biele, okrúhle, ploché tablety s vytlačeným označením „45“ na jednej strane a s priemerom približne 8,0 mm. Tablety sú dodávané v PA/alumínium/PVC/alumínium blistroch, pričom balenia sú po 14, 28, 30, 50, 56, 90 alebo 98 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atény, Greece.

Výrobca

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atény, Grécko

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie