

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Pioglitazone Krka 15 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 88,83 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele, okrogle tablete s prirezanimi robovi in z oznako '15' na eni strani (premer 7,0 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilna učinkovina pioglitazon je indicirana kot drugi ali tretji izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, kot je opisano spodaj:

kot **monoterapija**

- pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso), nezadostno nadzorovanih z dieto in gibanjem, pri katerih je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren.

kot **dvojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- s sulfonilsečnino, le pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo metformina ali je metformin pri njih kontraindiciran, z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije s sulfonilsečnino.
- Pioglitazon je indiciran tudi za kombinacijo z insulinom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostnim nadzorom glikemije, ki se zdravijo z insulinom, za katere je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren (glejte poglavje 4.4).

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA1c). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje s pioglitazonom lahko začnemo s 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Odmerek lahko postopoma zvišujemo do 45 mg enkrat dnevno.

V kombinaciji z insulinom lahko ob uvedbi zdravljenja s pioglitazonom nadaljujemo z dotedanjim odmerkom insulina. Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek insulina znižati.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 4 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi pioglitazona pri bolnikih na dializi ni, zato ga pri takih bolnikih ne smemo uporabljati.

Bolniki z okvaro jeter

Pioglitazona pri bolnikih z jetrno okvaro ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pioglitazona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista potrjeni. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Tablete, ki vsebujejo pioglitazon, se jemljejo peroralno enkrat dnevno s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Pioglitazon je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- s srčnim popuščanjem ali srčnim popuščanjem v anamnezi (NYHA razredi od I do IV),
- z okvarjenim delovanjem jeter,
- z diabetično ketoacidozo,
- z rakom mehurja ali rakom mehurja v anamnezi,
- z neraziskano makroskopsko hematurijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatska koronarna arterijska bolezen in starejši bolniki), bi moral zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma višati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema, posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo.

V obdobju trženja so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in edema, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom. Ker sta insulin in pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Kardiovaskularno študijo izida s pioglitazonom so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja, vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

Starejši

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z inzulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

Rak mehurja

O primerih raka mehurja so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15 %) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07 %) $HR = 2,64$ (95% IZ 1,11-6,31, $P = 0,029$). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze raka mehurja preiskovanemu zdravlilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06 %) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02 %) v kontrolnih skupinah. Epidemiološki podatki, ki so na voljo, kažejo tudi malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, zlasti pri bolnikih, ki so zdravljeni najdlje in z najvišjimi kumulativnimi odmerki. Možnega tveganja po kratkotrajnem zdravljenju ni mogoče izključiti.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

Spremljanje delovanja jeter

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja s pioglitazonom. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi ravni jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimkoli drugimi znaki jetrne bolezni zdravljenja s pioglitazonom ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja s pioglitazonom je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem s pioglitazonom ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT ostanejo > 3 -kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika s pioglitazonom nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje ukiniti.

Pridobivanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opazili pridobivanje telesne mase povezano z odmerkom,

ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je kontrola prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko kontrolirane diete.

Hematologija

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4 % relativno znižanje) in hematokrita (4,1 % relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opazili v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3–4 % in hematokrit 3,6–4,1 % relativna znižanja), in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečnino in insulinom (hemoglobin 1–2 % in hematokrit 1–3,2 % relativna znižanja).

Hipoglikemija

Kot posledica povečane občutljivosti na insulin, so lahko bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem ali trojnem zdravljenju s sulfonilsečnino ali v dvojnem zdravljenju z insulinom, izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Očesne bolezni

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v poročilih v obdobju trženja poročali o novonastalih ali poslabšanih diabetičnega makularnega edema z zmanjšanjem vidne ostrine. Mnogo teh bolnikov je poročalo o sočasnem perifernem edemu. Ni jasno ali obstaja neposredna povezava med pioglitazonom in makularnim edemom, vendar pa morajo biti zdravniki pozorni na možnost makularnega edema, če bolnik poroča o motnjah vidne ostrine; upoštevati je treba ustrezno oftalmološko mnenje.

Drugo

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 s pioglitazonom in 7400 s primerjalnim zdravilom zdravljenimi bolniki, ki so se zdravili do 3,5 let, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6 % žensk, ki so jemale pioglitazon v primerjavi s 1,7 % žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolniških let uporabe.

V 3,5 letni PROactive študiji kardiovaskularnega tveganja, je 44/870 (5,1 %; 1,0 zlom na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %; 0,5 zlomov na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

Pri dolgoročnem zdravljenju žensk s pioglitazonom je potrebno upoštevati tveganje za zlome.

Zaradi okrepitve delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovitev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Pri uporabi pioglitazona in sočasnim dajanjem z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr.

rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je potrebno prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije kakega podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in inhibitorji HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila potrebno znižati odmerek pioglitazona. Pretehtati je potrebno skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) povzroči 54 % zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina potrebno povišati odmerek pioglitazona. Pretehtati je potrebno skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za ugotavljanje varnosti pioglitazona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov iz preskušanj pri človeku. V študijah s pioglitazonom na živalih so opazili zastoj v rasti plodu. To pripisujemo delovanju pioglitazona pri zniževanju maternice hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma pri ljudeh ni jasen, pioglitazona pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Pioglitazon so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko. Zato se pioglitazona doječim ženskam ne sme dajati.

Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pioglitazon nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat ($> 0,5\%$) kot pri placebo in več kot enkrat pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon v dvojno slepih študijah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

- zelo redki (< 1/10.000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in resnosti.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono- terapija	Kombinacija			
		z metfor- minom	s sulfonil- sečnino	z metfor- minom in sulfonil- sečnino	z insulinom
Infekcijske in parazitske bolezni					
okužba zgornjih dihal	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
bronhitis					pogosti
sinusitis	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
anemija		pogosti			
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljivost in alergijske reakcije ¹	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Presnovne in prehranske motnje					
hipoglikemija			občasni	zelo pogosti	pogosti
povečan apetit			občasni		
Bolezni živčevja					
hipestezija	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
glavobol		pogosti	občasni		
omotica			pogosti		
nespečnost	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Očesne bolezni					
motnje vida ²	pogosti	pogosti	občasni		
makularni edem ³	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					
vrtočlavičica			občasni		
Srčne bolezni					
srčno popuščanje ⁴					pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene					

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono- terapija	Kombinacija			
		z metfor- minom	s sulfonil- sečnino	z metfor- minom in sulfonil- sečnino	z insulinom
novotvorbe (vključno s cistami in polipi)					
rak mehurja	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
dispneja					pogosti
Bolezni prebavil					
flatulenca		občasni	pogosti		
Bolezni kože in podkožja					
znojenje			občasni		
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
zlomi kosti ⁵	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
artralgija		pogosti		pogosti	pogosti
bolečine v hrbtu					pogosti
Bolezni sečil					
hematurija		pogosti			
glikozurija			občasni		
proteinurija			občasni		
Motnje reprodukcije in dojk					
erektilna disfunkcija		pogosti			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
edem					zelo pogosti
utrujenost			občasni		
Preiskave					
povečanje telesne mase ⁶	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
povišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi				pogosti	
povišana vrednost laktatne dehidrogenaze			občasni		
zvišana vrednost alanin	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono- terapija	Kombinacija			
		z metfor- minom	s sulfonil- sečnino	z metfor- minom in sulfonil- sečnino	z insulinom
aminotransferaze ⁷					

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ V poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih zdravljenih s pioglitazonom. Te reakcije vključujejo anafilakso, angioedem in urtikarijo.

² O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot jih opazamo tudi pri zdravljenju z drugimi hipoglikemiki.

³ O edemih so poročali pri 6–9 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom leto dni v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Stopnje pojavnosti edemov primerjalnih skupin (sulfonilsečnina, metformin) so bile 2–5 %. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

⁴ V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6 % višja s pioglitazonom kot s placebom, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. Pri tržni uporabi pioglitazona so redko poročali o srčnem popuščanju, vendar bolj pogosto, ko so uporabniki pioglitazon v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja.

⁵ Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 bolnikov v skupini zdravljeni s pioglitazonom in 7400 v skupini zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7 %). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %). V 3,5 letni PROactive študiji, je 44/870 (5,1 %) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

⁶ V kontroliranih preskušanjih s primerjalnim zdravilom je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, dajanemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg oziroma, dodan sulfonilsečnini, za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg in dodatek metformina sulfonilsečnini povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

⁷ V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah z metforminom ali sulfonilsečnino. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale. V okviru izkušenj v obdobju trženja so se pojavljali redki primeri povišanih vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o

smrtnem izidu, vzročno razmerje ni bilo ugotovljeno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V kliničnih študijah so bolniki jemali pioglitazon v višjem od najvišjega priporočenega odmerka 45 g dnevno. Najvišji poročani odmerek 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni ni bil povezan s kakšnimi simptomi.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali insulinom se lahko pojavi hipoglikemija.

Obravnav

V primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi ter lajšanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, zdravila za zniževanje krvnega sladkorja, brez insulinov, oznaka ATC: A10BG03.

Mehanizem delovanja

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Farmakodinamični učinki

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšani nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih.

Klinična učinkovitost in varnost

Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot $HbA_{1c} < 8,0\%$) vztrajal pri 69 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50 % bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja HbA_{1c} v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan HbA_{1c} za 0,45 % v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in znižan odmerek insulina v skupini zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično značilno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan z značilnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je značilno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično značilnimi povišanji ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično značilnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po broku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od pioglitazonovih učinkov na glikemijo in so se statistično značilno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali koronarni arterijski transplantatni obvod, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20 % je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95 %) so prejemale kardiovaskularna zdravila (beta blokatorje, ACE inhibitorje, antagoniste angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrate, diuretike, aspirin, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz smrtnosti iz vseh razlogov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je opustila obveznost predložitve rezultatov študij s pioglitazonom pri vseh podskupinah pediatrične populacije z diabetesom tipa 2. Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opazili sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80 %.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,25 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99 %).

Biotransformacija

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidroksilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) ali rifampicina (induktor citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalec zaznali predvsem v blatu (55 %) in manjšo količino v urinu (45 %). Pri živalih se lahko zazna samo majhno količino nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvirne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

Okvara jeter

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opazili povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opazovanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah ≤ 4 -kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opazili zastoj rasti ploda. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opazili povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrhnjice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo, predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan, ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejemale pioglitazon do 12 mesecev, niso opažali.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje: ob klinični uporabi pioglitazona ni pričakovati vpliva na okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC-Al folija): 14, 28, 30, 56, 60, 90 in 98 tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. marec 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Pioglitazone Krka 30 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 176,46 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele, okrogle tablete s prirezanimi robovi (premer 8,0 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilna učinkovina pioglitazon je indicirana kot drugi ali tretji izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, kot je opisano spodaj:

kot **monoterapija**

- pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso), nezadostno nadzorovanih z dieto in gibanjem, pri katerih je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren.

kot **dvojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- s sulfonilsečnino, le pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo metformina ali je metformin pri njih kontraindiciran, z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije s sulfonilsečnino.
- Pioglitazon je indiciran tudi za kombinacijo z insulinom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostnim nadzorom glikemije, ki se zdravijo z insulinom, za katere je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren (glejte poglavje 4.4).

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA1c). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje s pioglitazonom lahko začnemo s 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Odmerek lahko postopoma zvišujemo do 45 mg enkrat dnevno.

V kombinaciji z insulinom lahko ob uvedbi zdravljenja s pioglitazonom nadaljujemo z dotedanjim odmerkom insulina. Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek insulina znižati.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 4 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi pioglitazona pri bolnikih na dializi ni, zato ga pri takih bolnikih ne smemo uporabljati.

Bolniki z okvaro jeter

Pioglitazona pri bolnikih z jetrno okvaro ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pioglitazona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista potrjeni. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Tablete, ki vsebujejo pioglitazon, se jemljejo peroralno enkrat dnevno s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Pioglitazon je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- s srčnim popuščanjem ali srčnim popuščanjem v anamnezi (NYHA razredi od I do IV),
- z okvarjenim delovanjem jeter,
- z diabetično ketoacidozo,
- z rakom mehurja ali rakom mehurja v anamnezi,
- z neraziskano makroskopsko hematurijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatska koronarna arterijska bolezen in starejši bolniki), bi moral zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma višati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema, posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo.

V obdobju trženja so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in edema, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom. Ker sta insulin in pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Kardiovaskularno študijo izida s pioglitazonom so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja, vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

Starejši

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z inzulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

Rak mehurja

O primerih raka mehurja so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15 %) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07 %) $HR = 2,64$ (95% IZ 1,11-6,31, $P = 0,029$). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze raka mehurja preiskovanemu zdravlilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06 %) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02 %) v kontrolnih skupinah. Epidemiološki podatki, ki so na voljo, kažejo tudi malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, zlasti pri bolnikih, ki so zdravljeni najdlje in z najvišjimi kumulativnimi odmerki. Možnega tveganja po kratkotrajnem zdravljenju ni mogoče izključiti.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

Spremljanje delovanja jeter

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja s pioglitazonom. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi ravni jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimkoli drugimi znaki jetrne bolezni zdravljenja s pioglitazonom ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja s pioglitazonom je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem s pioglitazonom ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT ostanejo > 3 -kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika s pioglitazonom nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje ukiniti.

Pridobivanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opažali pridobivanje telesne mase povezano z odmerkom, ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V

nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je kontrola prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko kontrolirane diete.

Hematologija

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4 % relativno znižanje) in hematokrita (4,1 % relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opazili v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3–4 % in hematokrit 3,6–4,1 % relativna znižanja), in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečnino in insulinom (hemoglobin 1–2 % in hematokrit 1–3,2 % relativna znižanja).

Hipoglikemija

Kot posledica povečane občutljivosti na insulin, so lahko bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem ali trojnem zdravljenju s sulfonilsečnino ali v dvojnem zdravljenju z insulinom, izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Očesne bolezni

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v poročilih v obdobju trženja poročali o novonastalih ali poslabšanih diabetičnega makularnega edema z zmanjšanjem vidne ostrine. Mnogo teh bolnikov je poročalo o sočasnem perifernem edemu. Ni jasno, ali obstaja neposredna povezava med pioglitazonom in makularnim edemom, vendar pa morajo biti zdravniki pozorni na možnost makularnega edema, če bolnik poroča o motnjah vidne ostrine; upoštevati je treba ustrezno oftalmološko mnenje.

Drugo

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov iz randomiziranih, nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 s pioglitazonom in 7400 s primerjalnim zdravilom zdravljenimi bolniki, ki so se zdravili do 3,5 let, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6 % žensk, ki so jemale pioglitazon v primerjavi s 1,7 % žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolniških let uporabe.

V 3,5 letni PROactive študiji kardiovaskularnega tveganja, je 44/870 (5,1 %; 1,0 zlom na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %; 0,5 zlomov na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

Pri dolgoročnem zdravljenju žensk s pioglitazonom je potrebno upoštevati tveganje za zlome.

Zaradi okrepitev delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovitev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Pri uporabi pioglitazona in sočasnim dajanjem z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega

nadzora. Pretehtati je potrebno prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije kakega podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in inhibitorji HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja od odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila potrebno znižati odmerek pioglitazona. Pretehtati je potrebno skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) povzroči 54 % zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina potrebno povišati odmerek pioglitazona. Pretehtati je potrebno skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za ugotavljanje varnosti pioglitazona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov iz preskušanj pri človeku. V študijah s pioglitazonom na živalih so opazili zastoj v rasti plodu. To pripisujemo delovanju pioglitazona pri zniževanju materinske hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma pri ljudeh ni jasen, pioglitazona pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Pioglitazon so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko. Zato se pioglitazona doječim ženskam ne sme dajati.

Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pioglitazon nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat ($> 0,5\%$) kot pri placebo in več kot enkrat pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon v dvojno slepih študijah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostosti so določene kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),

- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in resnosti.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono- terapija	Kombinacija			
		z metfor- minom	s sulfonil- sečnino	z metfor- minom in sulfonil- sečnino	z insulinom
Infekcijske in parazitske bolezni					
okužba zgornjih dihal	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
bronhitis					pogosti
sinusitis	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
anemija		pogosti			
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljivost in alergijske reakcije ¹	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Presnovne in prehranske motnje					
hipoglikemija			občasni	zelo pogosti	pogosti
povečan apetit			občasni		
Bolezni živčevja					
hipestezija	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
glavobol		pogosti	občasni		
omotica			pogosti		
nespečnost	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Očesne bolezni					
motnje vida ²	pogosti	pogosti	občasni		
makularni edem ³	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					
vrtočlavica			občasni		
Srčne bolezni					
srčno popuščanje ⁴					pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe					

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono- terapija	Kombinacija			
		z metfor- minom	s sulfonil- sečnino	z metfor- minom in sulfonil- sečnino	z insulinom
(vključno s cistami in polipi)					
rak mehurja	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
dispneja					pogosti
Bolezni prebavil					
flatulenca		občasni	pogosti		
Bolezni kože in podkožja					
znojenje			občasni		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
zlomi kosti ⁵	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
artralgija		pogosti		pogosti	pogosti
bolečine v hrbtu					pogosti
Bolezni sečil					
hematurija		pogosti			
glikozurija			občasni		
proteinurija			občasni		
Motnje reprodukcije in dojk					
erektilna disfunkcija		pogosti			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
edem					zelo pogosti
utrujenost			občasni		
Preiskave					
povečanje telesne mase ⁶	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
povišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi				pogosti	
povišana vrednost laktatne dehidrogenaze			občasni		
zvišana vrednost alanin aminotransferaze ⁷	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ V poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih zdravljenih s pioglitazonom. Te reakcije vključujejo anafilakso, angioedem in urtikarijo.

² O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot jih opazamo tudi pri zdravljenju z drugimi hipoglikemiki.

³ O edemih so poročali pri 6–9 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom leto dni v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Stopnje pojavnosti edemov primerjalnih skupin (sulfonilsečnina, metformin) so bile 2–5 %. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

⁴ V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6 % višja s pioglitazonom kot s placebom, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. Pri tržni uporabi pioglitazona so redko poročali o srčnem popuščanju, vendar bolj pogosto, ko so uporabili pioglitazon v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja.

⁵ Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 bolnikov v skupini zdravljeni s pioglitazonom in 7400 v skupini zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki se jemale pioglitazon (2,6 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7 %). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %). V 3,5 letni PROactive študiji, je 44/870 (5,1 %) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

⁶ V kontroliranih preskušanjih s primerjalnim zdravilom je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, dajanemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg oziroma, dodan sulfonilsečnini, za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg in dodatek metformina sulfonilsečnini povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

⁷ V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah z metforminom ali sulfonilsečnino. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale. V okviru izkušenj v obdobju trženja so se pojavljali redki primeri povišanih vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o smrtnem izidu, vzročno razmerje ni bilo ugotovljeno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V kliničnih študijah so bolniki jemali pioglitazon v višjem od najvišjega priporočenega odmerka 45 g dnevno. Najvišji poročani odmerek 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni ni bil povezan s kakšnimi simptomi.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali insulinom se lahko pojavi hipoglikemija.

Obravnav

V primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi ter lajšanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, zdravila za zniževanje krvnega sladkorja, brez insulinov, oznaka ATC: A10BG03.

Mehanizem delovanja

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Farmakodinamični učinki

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih.

Klinična učinkovitost in varnost

Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meierjeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot $HbA_{1c} < 8,0\%$) vztrajal pri 69 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50 % bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja HbA_{1c} v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan HbA_{1c} za 0,45 % v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in znižan odmerek insulina v skupini zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično značilno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan z značilnim povečanjem

telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je značilno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično značilnimi povišanji ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično značilnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po broku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od pioglitazonovih učinkov na glikemijo in so se statistično značilno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali koronarni arterijski transplantatni obvod, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20 % je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95 %) so prejemale kardiovaskularna zdravila (beta blokatorje, ACE inhibitorje, antagoniste angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitratre, diuretike, aspirin, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz smrtnosti iz vseh razlogov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je opustila obveznost predložitve rezultatov študij s pioglitazonom pri vseh podskupinah pediatrične populacije z diabetesom tipa 2. Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opazili sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80 %.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,25 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99 %).

Biotransformacija

Pioglitazon je potrjen obsežni jetrni presnovi s hidroksilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost,

koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) ali rifampicina (induktor citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalec zaznali predvsem v blatu (55 %) in manjšo količino v urinu (45 %). Pri živalih se lahko zazna samo majhno količino nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižjekot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvirne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

Okvara jeter

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opazili povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opažanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah ≤ 4 -kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opazili zastoj rasti ploda. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opazili povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrhnjice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo, predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan, ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah,

ki so prejeli pioglitazon do 12 mesecev, niso opazili.

Pri živalskem modelu familialne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje: ob klinični uporabi pioglitazona ni pričakovati vpliva na okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC-Al folija): 14, 28, 30, 56, 60, 90 in 98 tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. marec 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Pioglitazone Krka 45 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 264,68 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele, okrogle tablete s prirezanimi robovi in z oznako '45' na eni strani (premer 10,0 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilna učinkovina pioglitazon je indicirana kot drugi ali tretji izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, kot je opisano spodaj:

kot **monoterapija**

- pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso), nezadostno nadzorovanih z dieto in gibanjem, pri katerih je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren.

kot **dvojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- s sulfonilsečnino, le pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo metformina ali je metformin pri njih kontraindiciran, z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije s sulfonilsečnino.
- Pioglitazon je indiciran tudi za kombinacijo z insulinom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostnim nadzorom glikemije, ki se zdravijo z insulinom, za katere je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren (glejte poglavje 4.4).

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA1c). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje s pioglitazonom lahko začnemo s 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Odmerek lahko postopoma zvišujemo do 45 mg enkrat dnevno.

V kombinaciji z insulinom lahko ob uvedbi zdravljenja s pioglitazonom nadaljujemo z dotedanjim odmerkom insulina. Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek insulina znižati.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 4 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi pioglitazona pri bolnikih na dializi ni, zato ga pri takih bolnikih ne smemo uporabljati.

Bolniki z okvaro jeter

Pioglitazona pri bolnikih z jetrno okvaro ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pioglitazona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista potrjeni. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Tablete, ki vsebujejo pioglitazon, se jemljejo peroralno enkrat dnevno s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Pioglitazon je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- s srčnim popuščanjem ali srčnim popuščanjem v anamnezi (NYHA razredi od I do IV),
- z okvarjenim delovanjem jeter,
- z diabetično ketoacidozo,
- z rakom mehurja ali rakom mehurja v anamnezi,
- z neraziskano makroskopsko hematurijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatska koronarna arterijska bolezen in starejši bolniki), bi moral zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma višati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema, posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo.

V obdobju trženja so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in edema, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom. Ker sta insulin in pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Kardiovaskularno študijo izida s pioglitazonom so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja, vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

Starejši

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z inzulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

Rak mehurja

O primerih raka mehurja so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15 %) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07 %) $HR = 2,64$ (95% IZ 1,11-6,31, $P = 0,029$). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze raka mehurja preiskovanemu zdravilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06 %) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02 %) v kontrolnih skupinah. Epidemiološki podatki, ki so na voljo, kažejo tudi malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, zlasti pri bolnikih, ki so zdravljeni najdlje in z najvišjimi kumulativnimi odmerki. Možnega tveganja po kratkotrajnem zdravljenju ni mogoče izključiti.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

Spremljanje delovanja jeter

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja s pioglitazonom. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi ravni jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimikoli drugimi znaki jetrne bolezni zdravljenja s pioglitazonom ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja s pioglitazonom je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem s pioglitazonom ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT ostanejo > 3 -kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika s pioglitazonom nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje ukiniti.

Pridobivanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opazili pridobivanje telesne mase povezano z odmerkom,

ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je kontrola prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko kontrolirane diete.

Hematologija

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4 % relativno znižanje) in hematokrita (4,1 % relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opazili v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3–4 % in hematokrit 3,6–4,1 % relativna znižanja), in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečnino in insulinom (hemoglobin 1–2 % in hematokrit 1–3,2 % relativna znižanja).

Hipoglikemija

Kot posledica povečane občutljivosti na insulin, so lahko bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem ali trojnem zdravljenju s sulfonilsečnino ali v dvojnem zdravljenju z insulinom, izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Očesne bolezni

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v poročilih v obdobju trženja poročali o novonastalih ali poslabšanih diabetičnega makularnega edema z zmanjšanjem vidne ostrine. Mnogo teh bolnikov je poročalo o sočasnem perifernem edemu. Ni jasno ali obstaja neposredna povezava med pioglitazonom in makularnim edemom, vendar pa morajo biti zdravniki pozorni na možnost makularnega edema, če bolnik poroča o motnjah vidne ostrine; upoštevati je treba ustrezno oftalmološko mnenje.

Drugo

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 s pioglitazonom in 7400 s primerjalnim zdravilom zdravljenimi bolniki, ki so se zdravili do 3,5 let, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6 % žensk, ki so jemale pioglitazon v primerjavi s 1,7 % žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolniških let uporabe.

V 3,5 letni PROactive študiji kardiovaskularnega tveganja, je 44/870 (5,1 %; 1,0 zlom na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %; 0,5 zlomov na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

Pri dolgoročnem zdravljenju žensk s pioglitazonom je potrebno upoštevati tveganje za zlome.

Zaradi okrepitev delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovitev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Pri uporabi pioglitazona in sočasnim dajanjem z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr.

rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je potrebno prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije kakega podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in inhibitorji HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila potrebno znižati odmerek pioglitazona. Pretehtati je potrebno skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) povzroči 54 % zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina potrebno povišati odmerek pioglitazona. Pretehtati je potrebno skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za ugotavljanje varnosti pioglitazona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov iz preskušanj pri človeku. V študijah s pioglitazonom na živalih so opazili zastoj v rasti plodu. To pripisujemo delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma pri ljudeh ni jasen, pioglitazona pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Pioglitazon so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko. Zato se pioglitazona doječim ženskam ne sme dajati.

Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pioglitazon nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat ($> 0,5\%$) kot pri placebo in več kot enkrat pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon v dvojno slepih študijah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

- zelo redki (< 1/10.000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in resnosti.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono- terapija	Kombinacija			
		z metfor- minom	s sulfonil- sečnino	z metfor- minom in sulfonil- sečnino	z insulinom
Infekcijske in parazitske bolezni					
okužba zgornjih dihal	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
bronhitis					pogosti
sinusitis	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
anemija		pogosti			
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljivost in alergijske reakcije ¹	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Presnovne in prehranske motnje					
hipoglikemija			občasni	zelo pogosti	pogosti
povečan apetit			občasni		
Bolezni živčevja					
hipestezija	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
glavobol		pogosti	občasni		
omotica			pogosti		
nespečnost	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Očesne bolezni					
motnje vida ²	pogosti	pogosti	občasni		
makularni edem ³	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					
vrtočlavičica			občasni		
Srčne bolezni					
srčno popuščanje ⁴					pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene					

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono- terapija	Kombinacija			
		z metfor- minom	s sulfonil- sečnino	z metfor- minom in sulfonil- sečnino	z insulinom
novotvorbe (vključno s cistami in polipi)					
rak mehurja	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
dispneja					pogosti
Bolezni prebavil					
flatulenca		občasni	pogosti		
Bolezni kože in podkožja					
znojenje			občasni		
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
zlomi kosti ⁵	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
artralgija		pogosti		pogosti	pogosti
bolečine v hrbtu					pogosti
Bolezni sečil					
hematurija		pogosti			
glikozurija			občasni		
proteinurija			občasni		
Motnje reprodukcije in dojk					
erektilna disfunkcija		pogosti			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
edem					zelo pogosti
utrujenost			občasni		
Preiskave					
povečanje telesne mase ⁶	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
povišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi				pogosti	
povišana vrednost laktatne dehidrogenaze			občasni		
zvišana vrednost alanin	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono- terapija	Kombinacija			
		z metfor- minom	s sulfonil- sečnino	z metfor- minom in sulfonil- sečnino	z insulinom
aminotransferaze ⁷					

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ V poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih zdravljenih s pioglitazonom. Te reakcije vključujejo anafilakso, angioedem in urtikarijo.

² O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot jih opazimo tudi pri zdravljenju z drugimi hipoglikemiki.

³ O edemih so poročali pri 6–9 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom letoma v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Stopnje pojavnosti edemov primerjalnih skupin (sulfonilsečnina, metformin) so bile 2–5 %. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

⁴ V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6 % višja s pioglitazonom kot s placebom, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. Pri tržni uporabi pioglitazona so redko poročali o srčnem popuščanju, vendar bolj pogosto, ko so uporabniki pioglitazon v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja.

⁵ Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 bolnikov v skupini zdravljeni s pioglitazonom in 7400 v skupini zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7 %). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %). V 3,5 letni PROactive študiji, je 44/870 (5,1 %) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

⁶ V kontroliranih preskušanjih s primerjalnim zdravilom je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, dajanemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg oziroma, dodan sulfonilsečnini, za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg in dodatek metformina sulfonilsečnini povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

⁷ V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah z metforminom ali sulfonilsečnino. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale. V okviru izkušenj v obdobju trženja so se pojavljali redki primeri povišanih vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o

smrtnem izidu, vzročno razmerje ni bilo ugotovljeno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V kliničnih študijah so bolniki jemali pioglitazon v višjem od najvišjega priporočenega odmerka 45 g dnevno. Najvišji poročani odmerek 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni ni bil povezan s kakšnimi simptomi.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali insulinom se lahko pojavi hipoglikemija.

Obravnav

V primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi ter lajšanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, zdravila za zniževanje krvnega sladkorja, brez insulinov, oznaka ATC: A10BG03.

Mehanizem delovanja

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Farmakodinamični učinki

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih.

Klinična učinkovitost in varnost

Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot $HbA_{1c} < 8,0\%$) vztrajal pri 69 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50 % bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja HbA_{1c} v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan HbA_{1c} za 0,45 % v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in znižan odmerek insulina v skupini zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično značilno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan z značilnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je značilno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično značilnimi povišanji ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično značilnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po broku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od pioglitazonovih učinkov na glikemijo in so se statistično značilno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali koronarni arterijski transplantatni obvod, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20 % je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95 %) so prejemale kardiovaskularna zdravila (beta blokatorje, ACE inhibitorje, antagoniste angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrates, diuretike, aspirin, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz smrtnosti iz vseh razlogov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je opustila obveznost predložitve rezultatov študij s pioglitazonom pri vseh podskupinah pediatrične populacije z diabetesom tipa 2. Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opazili sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po

4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80 %.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,25 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99 %).

Biotransformacija

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidroksilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) ali rifampicina (induktor citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalci zaznali predvsem v blatu (55 %) in manjšo količino v urinu (45 %). Pri živalih se lahko zazna samo majhno količino nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvirne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

Okvara jeter

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opazili povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opazovanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah ≤ 4 -kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opazili zastoje rasti ploda. To so pripisovali

delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opazili povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrhnjice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo, predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan, ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejemali pioglitazon do 12 mesecev, niso opazili.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje: ob klinični uporabi pioglitazona ni pričakovati vpliva na okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC-Al folija): 14, 28, 30, 56, 60, 90 in 98 tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. marec 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

V času pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom se za to zdravilo predložitev redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila ne zahteva. Vendar pa mora imetnik dovoljenja za promet za to zdravilo predložiti redno posodobljena poročila o varnosti zdravila, če je zdravilo vključeno v seznam referenčnih datumov Unije (seznam EURD), opredeljen v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljen na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil izobraževalni paket, namenjen vsem zdravnikom, ki bodo predvidoma predpisovali/uporabljali pioglitazon. Preden bo priročnik za

predpisovanje zdravila dostavljen vsaki državi članici, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega gradiva, vključno s komunikacijskim načrtom, s pristojnim nacionalnim organom.

- Namen tega izobraževalnega paketa je povečati zavedanje o pomembnih znanih tveganjih za nastanek raka mehurja in srčnega popuščanja, ter celokupna priporočila, namenjena optimizaciji meje med koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku,
- Izobraževalni paket za zdravnika mora vsebovati: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo in priročnik za predpisovanje zdravila.

Priročnik za predpisovanje zdravila mora izpostavljati:

- kriterije izbora bolnikov, vključno z navodilom, da pioglitazona ne smemo uporabljati kot zdravilo prve izbire. Prav tako mora poudariti, da je treba redno preverjati korist zdravljenja.
- tveganje za nastanek raka mehurja ter ustrezne nasvete za zmanjševanje tveganja
- tveganje za nastanek srčnega popuščanja ter ustrezne nasvete za zmanjševanje tveganja
- previdnost pri uporabi zdravila pri starejših bolnikih glede tveganj, ki so povezana s starostjo (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje)

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pioglitazone Krka 15 mg tablete

pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet

28 tablet

30 tablet

56 tablet

60 tablet

90 tablet

98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pioglitazone Krka 15 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Pioglitazone Krka 15 mg tablete

pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pioglitazone Krka 30 mg tablete

pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet

28 tablet

30 tablet

56 tablet

60 tablet

90 tablet

98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pioglitazone Krka 30 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Pioglitazone Krka 30 mg tablete

pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pioglitazone Krka 45 mg tablete

pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet

28 tablet

30 tablet

56 tablet

60 tablet

90 tablet

98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pioglitazone Krka 45 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Pioglitazone Krka 45 mg tablete

pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Pioglitazone Krka 15 mg tablete pioglitazon

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pioglitazone Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka
3. Kako jemati zdravilo Pioglitazone Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pioglitazone Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pioglitazone Krka in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje pioglitazon. Je antidiabetično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni), ko metformin ni primeren ali ne deluje na ustrezen način. Ta vrsta sladkorne bolezni se običajno razvije v odrasli dobi.

Zdravilo Pioglitazone Krka pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki ga izdela. Zdravnik bo preveril, ali zdravilo Pioglitazone Krka deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

Zdravilo Pioglitazone Krka lahko uporabljamo samo pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina, in ko zdravljenje z dieto in telesno vadbo ni uspešno pri nadzoru krvnega sladkorja. Lahko se doda tudi k drugim terapijam (npr. s sulfonilsečnino ali insulinom), ki niso zagotovile ustrezne kontrole krvnega sladkorja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka

Ne jemljite zdravila Pioglitazone Krka:

- če ste alergični na pioglitazon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti;
- če imate obolenje jeter;
- če ste imeli diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, ki povzroča hitro hujšanje, slabost ali bruhanje);
- če imate ali ste imeli rak mehurja;
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pioglitaz se posvetujte z zdravnikom

- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate probleme s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let;
- če imate poseben tip diabetične očesne bolezni, imenovane makularni edem (oteklina očesnega ozadja);
- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost

- zanositve, ker lahko spet pride do ovulacije, ko ste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka. Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti;
- če imate težave z jetri ali s srcem. Pred začetkom jemanja zdravila Pioglitazone Krka vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje vaših jeter. To preverjanje se lahko ponavlja v presledkih. Nekateri bolniki z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo, ki so bili zdravljeni z zdravilom Pioglitazone Krka in insulinom so doživeli razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika, kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana oteklina (edem).

Če ste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vrednost vašega krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija).

Prav tako lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic (anemija).

Zlomljene kosti

Opazili so večje število zlomov kosti pri ženskah (vendar ne pri moških), ki so jemale pioglitazon. Vaš zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Pioglitazone Krka

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Običajno lahko še naprej jemljete druga zdravila, medtem ko se zdravite z zdravilom Pioglitazone Krka. Vendar pa nekatera zdravila še posebej verjetno vplivajo na količino sladkorja v krvi:

- gemfibrozil (uporablja se za zniževanje holesterola),
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb).

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od teh zdravil. Preverili bodo raven vašega krvnega sladkorja in vaš odmerek zdravila Pioglitazone Krka bo morda potrebno spremeniti.

Zdravilo Pioglitazone Krka skupaj s hrano in pijačo

Tablete lahko zaužijete s hrano ali brez nje. Tablete pogoltnite s kozarcem vode.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, ne želite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pioglitazon ne bo vplival na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, vendar bodite pozorni, če imate motnje vida.

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Pioglitazone Krka

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Enkrat dnevno vzemite eno tableto. Zdravnik vam bo po potrebi morda naročil, da jemljite drugačen odmerek.

Če menite, da je učinek zdravila Pioglitazone Krka prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če boste jemali zdravilo Pioglitazone Krka skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (kot so insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), vam bo zdravnik povedal, ali morate jemati nižje odmerke teh zdravil.

Zdravnik vas bo v času zdravljenja z zdravilom Pioglitazone Krka naročil na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja vaših jeter.

Če ste na diabetični dieti, jo med jemanjem zdravila Pioglitazone Krka nadaljujte. Vašo telesno maso je treba preverjati v rednih intervalih. Če se vam telesna masa znatno poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pioglitazone Krka, kot bi smeli

Če po nesreči zaužijete preveč tablet Pioglitazone Krka ali če kdo drug ali otrok zaužije vaša zdravila, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Vaš krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pioglitazone Krka

Zdravilo Pioglitazone Krka jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pioglitazone Krka

Za pravilno delovanje je potrebno zdravilo Pioglitazone Krka jemati vsak dan. Če ste prenehali jemati zdravilo Pioglitazone Krka, se vam lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se posvetujte z zdravnikom, preden prenehate s tem zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Konkretno so bili pri bolnikih opaženi naslednji resnejši neželeni učinki:

Odpoved srca je bila pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) ugotovljena pri bolnikih, ki so jemali Pioglitazone Krka v kombinaciji z insulinom. Simptomi so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalne otekline (edemi). Če opazite karkoli od tega, še posebej če ste stari več kot 65 let, takoj poiščite nasvet zdravnika.

Rak mehurja se lahko pojavi občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Pioglitazone Krka. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali Pioglitazone Krka v kombinaciji z insulinom, je bilo zelo pogosto ugotovljeno lokalno otekanje (edemi). Če ste opazili ta neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor hitro mogoče.

Pri bolnicah, ki so jemale Pioglitazone Krka, je bil pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic) opažen zlom kosti. Če ste opazili ta neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor

hitro mogoče.

Bolniki, ki so jemali Pioglitazone Krka, so poročali tudi o zamegljenem vidu zaradi otekanja (ali tekočine) očesnega ozadja (pogostnost ni poznana). Če ste prvič opazili ta simptom, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor hitro mogoče. Prav tako se kakor hitro mogoče posvetujte s svojim zdravnikom, če ste imeli zamegljen vid že prej, pa se vam je stanje poslabšalo.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Pioglitazone Krka, so poročali o alergijskih reakcijah (pogostnost ni znana). Če imate resno alergijsko reakcijo, ki vključuje koprivnico in otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, ki lahko povzroča težave z dihanjem ali požiranjem, takoj prenehajte z jemanjem tega zdravila in se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Pioglitazone Krka, so se pojavili drugi neželeni učinki:

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba dihal
- motnje vida
- povečanje telesne mase
- otopelost

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje sinusov (sinusitis)
- težave s spanjem (nespečnost)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- povišanje vrednosti jetrnih encimov
- alergijske reakcije

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Pioglitazone Krka skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili, so se pojavili naslednji drugi neželeni učinki:

zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija)

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- bolečine v sklepih
- impotenca
- bolečine v hrbtu
- težko dihanje
- majhno znižanje števila rdečih krvnih celic
- vetrovi

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- sladkor v urinu, beljakovine v urinu
- povišanje vrednosti encimov
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- potenje
- utrujenost
- povečan apetit

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pioglitazone Krka

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pioglitazone Krka

- Zdravilna učinkovina je pioglitazon. Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat (E572).

Izgled zdravila Pioglitazone Krka in vsebina pakiranja

Bele do skoraj bele, okrogle tablete s prirezanimi robovi in oznako '15' na eni strani (premer 7,0 mm).

Tablete so na voljo v škatlah po 14, 28, 30, 56, 60, 90 in 98 tablet v pretisnih omotih. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Pioglitazone Krka 30 mg tablete pioglitazon

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pioglitazone Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka
3. Kako jemati zdravilo Pioglitazone Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pioglitazone Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pioglitazone Krka in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje pioglitazon. Je antidiabetično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni), ko metformin ni primeren ali ne deluje na ustrezen način. Ta vrsta sladkorne bolezni se običajno razvije v odrasli dobi.

Zdravilo Pioglitazone Krka pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki ga izdela. Zdravnik bo preveril, ali zdravilo Pioglitazone Krka deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

Zdravilo Pioglitazone Krka lahko uporabljamo samo pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina, in ko zdravljenje z dieto in telesno vadbo ni uspešno pri nadzoru krvnega sladkorja. Lahko se doda tudi k drugim terapijam (npr. s sulfonilsečnino ali insulinom), ki niso zagotovile ustrezne kontrole krvnega sladkorja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka

Ne jemljite zdravila Pioglitazone Krka

- če ste alergični na pioglitazon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti;
- če imate obolenje jeter;
- če ste imeli diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, ki povzroča hitro hujšanje, slabost ali bruhanje);
- če imate ali ste imeli rak mehurja;
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pioglitaz se posvetujte z zdravnikom

- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate probleme s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let;
- če imate poseben tip diabetične očesne bolezni, imenovane makularni edem (oteklina očesnega ozadja);
- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost

- zanositve, ker lahko spet pride do ovulacije, ko ste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka. Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti;
- če imate težave z jetri ali s srcem. Pred začetkom jemanja zdravila Pioglitazone Krka vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje vaših jeter. To preverjanje se lahko ponavlja v presledkih. Nekateri bolniki z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo, ki so bili zdravljeni z zdravilom Pioglitazone Krka in insulinom so doživeli razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika, kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana oteklina (edem).

Če ste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vrednost vašega krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija).

Prav tako lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic (anemija).

Zlomljene kosti

Opazili so večje število zlomov kosti pri ženskah (vendar ne pri moških), ki so jemale pioglitazon. Vaš zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Pioglitazone Krka

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete , ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Običajno lahko še naprej jemljete druga zdravila, medtem ko se zdravite z zdravilom Pioglitazone Krka. Vendar pa nekatera zdravila še posebej verjetno vplivajo na količino sladkorja v krvi:

- gemfibrozil (uporablja se za zniževanje holesterola),
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb).

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od teh zdravil. Preverili bodo raven vašega krvnega sladkorja in vaš odmerek zdravila Pioglitazone Krka bo morda potrebno spremeniti.

Zdravilo Pioglitazone Krka skupaj s hrano in pijačo

Tablete lahko zaužijete s hrano ali brez nje. Tablete pogoltnite s kozarcem vode.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, ne želite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pioglitazon ne bo vplival na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, vendar bodite pozorni, če imate motnje vida.

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Pioglitazone Krka

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Enkrat dnevno vzemite eno tableto. Zdravnik vam bo po potrebi morda naročil, da jemljite drugačen odmerek.

Če menite, da je učinek zdravila Pioglitazone Krka prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če boste jemali zdravilo Pioglitazone Krka skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (kot so insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), vam bo zdravnik povedal, ali morate jemati nižje odmerke teh zdravil.

Zdravnik vas bo v času zdravljenja z zdravilom Pioglitazone Krka naročil na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja vaših jeter.

Če ste na diabetični dieti, jo med jemanjem zdravila Pioglitazone Krka nadaljujte. Vašo telesno maso je treba preverjati v rednih intervalih. Če se vam telesna masa znatno poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pioglitazone Krka, kot bi smeli

Če po nesreči zaužijete preveč tablet Pioglitazone Krka ali če kdo drug ali otrok zaužije vaša zdravila, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Vaš krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pioglitazone Krka

Zdravilo Pioglitazone Krka jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pioglitazone Krka

Za pravilno delovanje je potrebno zdravilo Pioglitazone Krka jemati vsak dan. Če ste prenehali jemati zdravilo Pioglitazone Krka, se vam lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se posvetujte z zdravnikom, preden prenehate s tem zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Konkretno so bili pri bolnikih opaženi naslednji resnejši neželeni učinki:

Odpoved srca je bila pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) ugotovljena pri bolnikih, ki so jemali Pioglitazone Krka v kombinaciji z insulinom. Simptomi so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalne otekline (edemi). Če opazite karkoli od tega, še posebej če ste stari več kot 65 let, takoj poiščite nasvet zdravnika.

Rak mehurja se lahko pojavi občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Pioglitazone Krka. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali Pioglitazone Krka v kombinaciji z insulinom, je bilo zelo pogosto ugotovljeno lokalno otekanje (edemi). Če ste opazili ta neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor hitro mogoče.

Pri bolnicah, ki so jemale Pioglitazone Krka, je bil pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic) opažen zlom kosti. Če ste opazili ta neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor

hitro mogoče.

Bolniki, ki so jemali Pioglitazone Krka, so poročali tudi o zamegljenem vidu zaradi otekanja (ali tekočine) očesnega ozadja (pogostnost ni poznana). Če ste prvič opazili ta simptom, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor hitro mogoče. Prav tako se kakor hitro mogoče posvetujte s svojim zdravnikom, če ste imeli zamegljen vid že prej, pa se vam je stanje poslabšalo.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Pioglitazone Krka, so poročali o alergijskih reakcijah (pogostnost ni znana). Če imate resno alergijsko reakcijo, ki vključuje koprivnico in otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, ki lahko povzroča težave z dihanjem ali požiranjem, takoj prenehajte z jemanjem tega zdravila in se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Pioglitazone Krka, so se pojavili drugi neželeni učinki:

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba dihal
- motnje vida
- povečanje telesne mase
- otopelost

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje sinusov (sinusitis)
- težave s spanjem (nespečnost)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- povišanje vrednosti jetrnih encimov
- alergijske reakcije

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Pioglitazone Krka skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili, so se pojavili naslednji drugi neželeni učinki:

zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija)

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- bolečine v sklepih
- impotenca
- bolečine v hrbtu
- težko dihanje
- majhno znižanje števila rdečih krvnih celic
- vetrovi

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- sladkor v urinu, beljakovine v urinu
- povišanje vrednosti encimov
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- potenje
- utrujenost
- povečan apetit

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pioglitazone Krka

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pioglitazone Krka

- Zdravilna učinkovina je pioglitazon. Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat (E572).

Izgled zdravila Pioglitazone Krka in vsebina pakiranja

Bele do skoraj bele, okrogle tablete s prirezanimi robovi (premer 8,0 mm).

Tablete so na voljo v škatlah po 14, 28, 30, 56, 60, 90 in 98 tablet v pretisnih omotih. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Johann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Pioglitazone Krka 45 mg tablete pioglitazon

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pioglitazone Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka
3. Kako jemati zdravilo Pioglitazone Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pioglitazone Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pioglitazone Krka in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje pioglitazon. Je antidiabetično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni), ko metformin ni primeren ali ne deluje na ustrezen način. Ta vrsta sladkorne bolezni se običajno razvije v odrasli dobi.

Zdravilo Pioglitazone Krka pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki ga izdela. Zdravnik bo preveril, ali zdravilo Pioglitazone Krka deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

Zdravilo Pioglitazone Krka lahko uporabljamo samo pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina, in ko zdravljenje z dieto in telesno vadbo ni uspešno pri nadzoru krvnega sladkorja. Lahko se doda tudi k drugim terapijam (npr. s sulfonilsečnino ali insulinom), ki niso zagotovile ustrezne kontrole krvnega sladkorja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka

Ne jemljite zdravila Pioglitazone Krka

- če ste alergični na pioglitazon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti;
- če imate obolenje jeter;
- če ste imeli diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, ki povzroča hitro hujšanje, slabost ali bruhanje);
- če imate ali ste imeli rak mehurja;
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pioglitaz se posvetujte z zdravnikom

- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate probleme s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let;
- če imate poseben tip diabetične očesne bolezni, imenovane makularni edem (oteklina očesnega ozadja);
- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost

- zanositve, ker lahko spet pride do ovulacije, ko ste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka. Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti;
- če imate težave z jetri ali s srcem. Pred začetkom jemanja zdravila Pioglitazone Krka vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje vaših jeter. To preverjanje se lahko ponavlja v presledkih. Nekateri bolniki z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo, ki so bili zdravljeni z zdravilom Pioglitazone Krka in insulinom so doživeli razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika, kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana oteklina (edem).

Če ste vzeli zdravilo Pioglitazone Krka z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vrednost vašega krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija).

Prav tako lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic (anemija).

Zlomljene kosti

Opazili so večje število zlomov kosti pri ženskah (vendar ne pri moških), ki so jemale pioglitazon. Vaš zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Pioglitazone Krka

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Običajno lahko še naprej jemljete druga zdravila, medtem ko se zdravite z zdravilom Pioglitazone Krka. Vendar pa nekatera zdravila še posebej verjetno vplivajo na količino sladkorja v krvi:

- gemfibrozil (uporablja se za zniževanje holesterola),
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb).

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od teh zdravil. Preverili bodo raven vašega krvnega sladkorja in vaš odmerek zdravila Pioglitazone Krka bo morda potrebno spremeniti.

Zdravilo Pioglitazone Krka skupaj s hrano in pijačo

Tablete lahko zaužijete s hrano ali brez nje. Tablete pogoltnite s kozarcem vode.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, ne želite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pioglitazon ne bo vplival na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, vendar bodite pozorni, če imate motnje vida.

Zdravilo Pioglitazone Krka vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Pioglitazone Krka

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Enkrat dnevno vzemite eno tableto. Zdravnik vam bo po potrebi morda naročil, da jemljite drugačen odmerek.

Če menite, da je učinek zdravila Pioglitazone Krka prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če boste jemali zdravilo Pioglitazone Krka skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (kot so insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), vam bo zdravnik povedal, ali morate jemati nižje odmerke teh zdravil.

Zdravnik vas bo v času zdravljenja z zdravilom Pioglitazone Krka naročil na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja vaših jeter.

Če ste na diabetični dieti, jo med jemanjem zdravila Pioglitazone Krka nadaljujte. Vašo telesno maso je treba preverjati v rednih intervalih. Če se vam telesna masa znatno poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pioglitazone Krka, kot bi smeli

Če po nesreči zaužijete preveč tablet Pioglitazone Krka ali če kdo drug ali otrok zaužije vaša zdravila, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Vaš krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pioglitazone Krka

Zdravilo Pioglitazone Krka jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pioglitazone Krka

Za pravilno delovanje je potrebno zdravilo Pioglitazone Krka jemati vsak dan. Če ste prenehali jemati zdravilo Pioglitazone Krka, se vam lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se posvetujte z zdravnikom, preden prenehate s tem zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Konkretno so bili pri bolnikih opaženi naslednji resnejši neželeni učinki:

Odpoved srca je bila pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) ugotovljena pri bolnikih, ki so jemali Pioglitazone Krka v kombinaciji z insulinom. Simptomi so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalne otekline (edemi). Če opazite karkoli od tega, še posebej če ste stari več kot 65 let, takoj poiščite nasvet zdravnika.

Rak mehurja se lahko pojavi občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Pioglitazone Krka. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali Pioglitazone Krka v kombinaciji z insulinom, je bilo zelo pogosto ugotovljeno lokalno otekanje (edemi). Če ste opazili ta neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor hitro mogoče.

Pri bolnicah, ki so jemale Pioglitazone Krka, je bil pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic) opažen zlom kosti. Če ste opazili ta neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor

hitro mogoče.

Bolniki, ki so jemali Pioglitazone Krka, so poročali tudi o zamegljenem vidu zaradi otekanja (ali tekočine) očesnega ozadja (pogostnost ni poznana). Če ste prvič opazili ta simptom, se posvetujte s svojim zdravnikom kakor hitro mogoče. Prav tako se kakor hitro mogoče posvetujte s svojim zdravnikom, če ste imeli zamegljen vid že prej, pa se vam je stanje poslabšalo.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Pioglitazone Krka, so poročali o alergijskih reakcijah (pogostnost ni znana). Če imate resno alergijsko reakcijo, ki vključuje koprivnico in otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, ki lahko povzroča težave z dihanjem ali požiranjem, takoj prenehajte z jemanjem tega zdravila in se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Pioglitazone Krka, so se pojavili drugi neželeni učinki:

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba dihal
- motnje vida
- povečanje telesne mase
- otopelost

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje sinusov (sinusitis)
- težave s spanjem (nespečnost)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- povišanje vrednosti jetrnih encimov
- alergijske reakcije

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Pioglitazone Krka skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili, so se pojavili naslednji drugi neželeni učinki:

zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija)

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- bolečine v sklepih
- impotenca
- bolečine v hrbtu
- težko dihanje
- majhno znižanje števila rdečih krvnih celic
- vetrovi

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- sladkor v urinu, beljakovine v urinu
- povišanje vrednosti encimov
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- potenje
- utrujenost
- povečan apetit

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pioglitazone Krka

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pioglitazone Krka

- Zdravilna učinkovina je pioglitazon. Ena vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat (E572).

Izgled zdravila Pioglitazone Krka in vsebina pakiranja

Bele do skoraj bele, okrogle tablete s prirezanimi robovi in oznako '45' na eni strani (premer 10,0 mm).

Tablete so na voljo v škatlah po 14, 28, 30, 56, 60, 90 in 98 tablet v pretisnih omotih. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.