

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paglitaz 15 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab 88,83 mg laktoosmonohüdraati (vt. lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Tabletid on valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaldservadega ning ühel küljel on märgistus „15“ (diameeter 7,0 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pioglitason on näidustatud teise või kolmanda rea ravimina II tüüpi diabeedi raviks vastavalt allpool kirjeldatule:

monoteraapiana

- Täiskasvanud patsientidel (eelkõige ülekaalulistel patsientidel), kes ei ole kontrolli saavutanud dieedi ja füüsilise koormusega ning kellele metformiini ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu.

Kahekordse suukaudse ravina kombinatsioonis

- metformiini, täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele;
- sulfonüüluurea, ainult neil täiskasvanud patsientidel, kellel ilmneb metformiini talumatus või kellele metformiini on vastunäidustatud ja kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele.

Kolmekordse suukaudse ravina kombinatsioonis

- metformiini ja sulfonüüluurea, täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, hoolimata kahekordsest suukaudsest ravist.
- Pioglitason on näidustatud ka kombinatsioonis insuliiniga II tüüpi diabeediga ebapiisava glükeemilise insuliini kontrolliga täiskasvanud patsientidele, kellele metformiini ei ole sobilik vastunäidustuse või talumatuse tõttu (vt lõik 4.4).

3 - 6 kuud pärast pioglitasonravi alustamist tuleb patsiente adekvaatse ravivastuse suhtes kontrollida (nt HbA1c vähenemine). Ravivastust mitteravivastanud patsientidel tuleb pioglitason ära jätta.

Pikajalise ravi potentsiaalseid riske arvestades peavad ravi määranud arstid järgnevate tavapäraste visiitide käigus saama kinnitust, et pioglitasonist saadud kasu püsib (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pioglitasonravi algannus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas. Algannust võib järk-järgult suurendada kuni annuseni 45 mg ööpäevas.

Kombinatsioonis insuliiniga võib insuliini annustamist pioglitasonravi alustamisel jätkata. Kui patsiendid teatavad hüpoglükeemiast, tuleks insuliini annust vähendada.

Eripopulatsioonid

Eakamad patsiendid

Annuse korrigeerimine vanemaealistel ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Arstid peaksid ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ja suurendama annust järk-järgult, eriti, kui pioglitasoni kasutatakse koos insuliiniga (vt. lõik 4.4 Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus).

Neerukahjustus

Annuse korrigeerimine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik (kreatiini kliirens >4 ml/min) (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed dialüüsi vajavate patsientide kohta, mistõttu neil tuleb pioglitasoni kasutamist vältida.

Maksakahjustus

Pioglitasoni ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Paglitaz'i ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pioglitasoni tablette manustatakse üks kord päevas suu kaudu, olenemata söögiajast. Tabletid neelata alla koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

Pioglitason on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes
- olemasolev südamepuudulikkus või anamneesis südamepuudulikkus (NYHA I kuni IV klass)
- maksakahjustus
- diabeetiline ketoatsidoos
- olemasolev põievähk või anamneesis põievähk
- uurimata makroskoopiline hematuuria

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus

Pioglitason võib põhjustada vedeliku retentsiooni, mis võib esile kutsuda või süvendada südamepuudulikkust. Vähemalt ühe kongestiivse südamepuudulikkuse (nt eelnev müokardi infarkt või sümptomaatiline koronaartõbi või eakamad patsiendid) riskifaktoriga patsientide ravimisel, peaksid arstid patsientidel ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ning annust tuleks järk-järgult tõsta.

Patsientidel tuleb jälgida südamepuudulikkuse sümptomeid, kaalutõusu või tursete teket, eriti neil, kel esineb kardiaalse reservi vähenemine. Pioglitasoni kasutamisel koos insuliiniga või kui pioglitasoni kasutati südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel, on turustamise järgselt teatatud südamepuudulikkuse juhtudest. Patsiente tuleb jälgida südamepuudulikkuse, kaalutõusu ja tursete suhtes, kui pioglitasoni kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga. Kuna insuliin ja pioglitason on mõlemad seotud vedeliku retentsiooniga, siis nende üheaegne manustamine võib suurendada tursete tekkeohtu. Pioglitasoni ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, sealhulgas selektiivseid COX-2 inhibiitoreid samaaegselt kasutanud patsientidel teavitati turuletuleku järgselt ka perifeersetes tursetes ja südamepuudulikkuse juhtudest. Pioglitasoni kasutamine tuleb katkestada, kui esineb kardiaalse staatuse halvenemine.

II tüüpi diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega üle 75-aastaste patsientide seas viidi läbi kardiovaskulaarne kaugtulemusi hindav pioglitasoni uuring. Pioglitason või platseebo lisati kuni 3,5 aastaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile. Selles uuringus suurenes südamepuudulikkuse teadete arv, siiski ei viinud see suremuse tõusule.

Eakamad patsiendid

Kombinatsiooni kasutamist koos insuliiniga tuleb ettevaatusega kaaluda seoses suurenenud ohuga raskele südamepuudulikkusele.

Arvestades vanusest tulenevaid riske (eriti põievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus), tuleb eakatel patsientidel kaaluda riski ja kasu suhet nii enne ravi kui ka ravi ajal.

Põievähk

Pioglitasoni kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs näitab pioglitasoni grupis põievähi suuremat esinemissagedust (19 juhtu 12506-st patsiendist, 0,15%) võrreldes kontrollgruppidega (7 juhtu 10212-st patsiendist, 0,07%), HR=2,64 (95% CI 1,11...6,31, P=0,029). Pärast põievähi diagnoosimist ja uuringuravimit selleks hetkeks alla aasta saanud patsientide uuringust välja arvamist, oli juhte pioglitasoni grupis 7 (0,06%) ja kontrollgruppides 2 (0,02%). Olemasolevad epidemioloogilised andmed näitavad samuti pioglitasoniga ravitavatel diabeetikutel vähest põievähi riski suurenemist, eriti juhul, kui ravi on pikaajaline ja suurtes kumulatiivsetes annustes. Pärast lühiajalist ravi ei saa ka võimalikku riski välistada.

Põievähi riskifaktoreid tuleb hinnata enne pioglitasoniga ravi alustamist (riskid on vanus, suitsetamine anamneesis, kokkupuude töokeskkonna ainetega või kemoterapeutikumidega nt. tsüklofosfamiin või kiiritusravi vaagnapiirkonnas). Iga makroskoopilise hematuuria juht tuleks enne pioglitasoniga ravi alustamist läbi vaadata.

Patsiente tuleb teavitada, et nad viivitamatult võtaksid ühendust oma arstiga, kui ravi ajal tekib makroskoopiline hematuuria või teised sümptomid nagu düsuuria või urineerimisraskused.

Maksafunktsiooni jälgimine

Müügijärgselt on harva teatatud maksarakkude funktsioonihäiretest (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav pioglitasonravi saavatel patsientidel periooditi jälgida maksaensüüme. Maksaensüüme tuleb määrata kõikidel patsientidel enne pioglitasonravi määramist. Pioglitasonravi ei tohi alustada neil patsientidel, kellel maksaensüümi väärtused on tõusnud (ALT > 2,5 korda üle normi) või esineb mõni muu maksahaigusele viitav näitaja.

Määratud pioglitasonravi korral oleks soovitatav maksaensüüme kontrollida perioodiliselt, olenevalt kliinilisest vajadusest. Kui pioglitasonravi ajal tõusevad ALT väärtused 3 korda üle normiväärtuse, tuleb maksaensüümi väärtusi taaskontrollida nii ruttu kui võimalik. Kui ALT väärtused püsivad > 3 korda üle normiväärtuse, tuleb ravi lõpetada. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme. Kliiniline otsus pioglitasoniga ravi jätkamise osas tuleb teha laboratoorsetele

näitajatele toetudes. Ikteruse esinemisel tuleb ravimpreparaadi kasutamine lõpetada.

Kehakaalu tõus

Kliinilistes uuringutes esines pioglitasonravi korral annusega seotud kehakaalu tõus, mis võib olla põhjustatud rasva akumulatsioonist ja mõnedel juhtudel vedeliku retentsioonist. Mõnedel juhtudel võib kaalutõus olla südamepuudulikkuse sümptomiks, mistõttu kaalu tuleb tähelepanelikult jälgida. Diabeedi ravi osaks on ka toitumise jälgimine. Patsiendid peaksid täpselt jälgima dieedi kaloraaži.

Hematoloogia

Pioglitasonravi korral esines hemoglobiinisalduse kerge vähenemine (4% suhteline vähenemine) ja hematokriti vähenemine (4,1% suhteline vähenemine), mis on kooskõlas hemodilutsiooniga. Võrdlevates kontrolluuringutes pioglitasoniga esinesid sarnased muutused metformiiniga (hemoglobiini 3-4% ja hematokriti 3,6-4,1% suhteline langus) ja vähemal määral sulfonüüluureaga ja insuliiniga (hemoglobiini 1-2% ja hematokriti 1-3,2% suhteline langus) ravitud patsientidel.

Hüpoglükeemia

Suurenenud insuliini tundlikkuse tagajärjel on kahekordse või kolmekordse suukaudse ravi jooksul sulfonüüluureatega või kahekordse ravi jooksul insuliiniga pioglitasoni saavatel patsientidel oht annusest tingitud hüpoglükeemia tekkimisele ja vajalikuks võib osutuda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamine.

Silma kahjustused

Turustusjärgselt on tiasolidiindioonide sh pioglitasoni kasutamisel teatatud diabeetilise makulaarse ödeemi esmakordsest tekkest või süvenemisest koos vähenenud nägemisteravusega. Paljud nendest patsientidest teatasid samaaegselt perifeersest ödeemist. Pole selge, kas pioglitasoni ja makulaarse ödeemi vahel on otsest seost, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peaksid olema valvsad makulaarse ödeemi tekkimise võimaluse suhtes, kui patsient teatab nägemisteravuse häiretest; ning tuleks kaaluda suunamist silmaarsti konsultatsioonile.

Teised

Üle 8100 pioglitasoniga ravitud ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendiga läbiviidud randomiseeritud, kontrollitud, topeltpimedad, kuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, näitasid naistel suurenenud luumurdude esinemissageduse riski ühises luumurru kõrvaltoimete analüüsis.

Luumurde esines 2,6% pioglitasoni saanud naistel, võrreldes 1,7% võrdlusravimit saanud naistega. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) luumurdude esinemissageduse suurenemist võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

Luumurdude kalkuleeritud esinemissagedus oli 1,9 murdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitasoniga ravitud naistel ja 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Seega on selles pioglitasoni andmekogumis luumurdude risk naistel kõrgem 0,8 murru võrra 100 patsiendiaasta kohta.

3,5 aastat kestnud kardiovaskulaarse riski hindamise PRO-aktiivses uuringus esines 44/870 juhtu (5,1%; 1,0 murdu 100 patsiendiaasta kohta) pioglitasoniga ravitud naistel, võrreldes 23/905 juhtu (2,5%; 0,5 murdu 100 patsiendiaasta kohta) võrdlusravimiga ravitud naistel. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) luumurdude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.

Mõned epidemioloogilised uuringud näitasid luumurdude riski sarnast suurenemist nii meestel kui naistel.

Pioglitasooniga ravitavatel patsientidel tuleks pikaajalise ravi korral arvesse võtta murdude esinemise riski.

Insuliini toime suurendamise tagajärjel võib pioglitasoonravi põhjustada polütsüstilise munasarja sündroomiga patsientidel ovulatsiooni. Nendel patsientidel esineb rasestumise oht. Patsiendid peaksid olema teadlikud võimalikust rasestumisest ning kui patsient soovib rasestuda või kui rasestumine on toimunud, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.6).

Pioglitasooni tuleks ettevaatusega kasutada samaaegsel manustamisel tsütokroomi P450 2C8 inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) või indutseerijatega (nt rifampitsiin). Veresuhkru tasemeid tuleks hoolikalt jälgida. Arvesse tuleks võtta pioglitasooni annuse kohandamist soovitatud annustamise piirides või muutuseid diabeedi ravis (vt lõik 4.5).

Paglitaz tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati ja seetõttu ei tohiks neid manustada patsientidele, kellel on harvaesinevaid pärilikke probleeme galaktoosi taluvuse suhtes, Lapp'i laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringud on näidanud, et pioglitasoon ei mõjuta oluliselt digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Pioglitasooni koosmanustamine sulfonüüluureaga ei mõjuta sulfonüüluurea farmakokineetikat. Inimuuritud ei näita tsütokroom P450 peamiste alatüüpide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induksiooni. In vitro uuringud ei ole näidanud ühegi tsütokroom P450 alatüübi inhibitsiooni. Seega ei ole oodata mingeid koostoimeid nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete, nt suukaudsete kontratseptiivide, tsüklosporiini, kaltsiumikanali blokaatorite ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega.

On teada, et pioglitasooni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) samaaegne manustamine toob kaasa pioglitasooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala kolmekordse suurenemise. Kuna esineb potentsiaalne tõus annusega seotud kõrvaltoimetes, võib gemfibrosiili samaaegsel manustamisel osutada vajalikuks pioglitasooni annuse vähendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4). On teada, et pioglitasooni samaaegne manustamine rifampitsiiniga (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) toob kaasa pioglitasooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala vähenemise 54% võrra. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks pioglitasooni annuse suurendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed, et otsustada pioglitasooni ohutuse üle raseduse ajal. Pioglitasooniga läbiviidud loomuuringutes ilmnes loote kasvu pidurdumine. See tulenes pioglitasooni omadusest vähendada raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ja suurenenud insuliiniresistentsust emal, vähendades seeläbi metaboolsete substraatide kasutamist loote kasvuks. Selle mehhanismi tähtsus inimesel ei ole selge ning pioglitasooni ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Lakteerivate rottide piimast on leitud pioglitasooni. Ei ole teada, kas pioglitasoon imendub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi pioglitasooni määrata imetavatele naistele.

Fertiilsus

Loomkatsete fertiilsuse uuringutes ei esinenud mõju paaritumisele, viljastumisele ega fertiilsuse indeksile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pioglitasoonil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski peaks nägemishäiretega patsiendid olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on loetletud (MedDRA poolt soovitatud termineid kasutades) organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mida on registreeritud topeltpimedates uuringutes pioglitasooni saavatel patsientidel sagedamini kui platseebo korral (>0,5%) ja sagedamini kui üksikjuhtudel. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt:

- väga sage ($\geq 1/10$);
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);
- harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$);
- väga harv ($< 1/10\,000$);
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoime	Pioglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüüluureaga	koos metformiini ja sulfonüüluureaga	koos insuliiniga
Infektsioonid ja infestatsioonid					
Ülemiste hingamisteede infektsioon	sage	sage	sage	sage	sage
bronhiit					sage
sinusiit	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired					
aneemia		sage			
Immuunsüsteemi häired					
Ülitundlikkus ja allergilised reaktsioonid ¹	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired					
hüpoglükeemia			aeg-ajalt	väga sage	sage
Söögiisu tõus			aeg-ajalt		
Närvisüsteemi häired					
hüpesteesia	sage	sage	sage	sage	sage
peavalu		sage	aeg-ajalt		
pearinglus			sage		
unetus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Silma					

Kõrvaltoime	Pioglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüül-uureaga	koos metformiini ja sulfonüül-uureaga	koos insuliiniga
kahjustused					
Nägemishäired ²	sage	sage	aeg-ajalt		
Makulaarne ödeem ³	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused					
vertiigo			aeg-ajalt		
Südame häired					
Südamepuudulikkus ⁴					sage
Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)					
põievähk	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
düspnoe					sage
Seedetrakti häired					
meteorism		aeg-ajalt	sage		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
higistamine			aeg-ajalt		
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused					
Luumurd ⁵	sage	sage	sage	sage	sage
artralgia		sage		sage	sage
seljavalu					sage
Neerude ja kuseteede häired					
hematuuria		sage			
glükosuuria			aeg-ajalt		
proteinuuria			aeg-ajalt		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					
erektsioonihäired		sage			
Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid					
tursed					väga sage
väsimus			aeg-ajalt		

Kõrvaltoime	Pioglitasoni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüüluureaga	koos metformiini ja sulfonüüluureaga	koos insuliiniga
Uuringud					
Kaalutõus ⁶	sage	sage	sage	sage	sage
vere kreatiinfosfokinaasi tõus				sage	
laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus			aeg-ajalt		
Alaniinminotransferaasi tõus ⁷	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

¹Pioglitasoniga ravitud patsientidel on turustamisjärgselt teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Need reaktsioonid hõlmasid anafülaksiat, angioödeemi ja nõgestõbe.

²Nägemishäired esinevad peamiselt ravi varajases staadiumis ning need on seotud vere glükoositaseme muutustega, mis tingivad ajutisi läätse elastsuse ja refraktsiooniindeksi muutusi, nagu on täheldatud ka teiste hüpopglükeemilise toimega ravimite korral.

³Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati turseid 6-9% patsientidest, keda raviti pioglitasoniga ühe aasta jooksul. Tursete esinemissagedus, võrreldes kontrollgrupiga (sulfonüüluurea, metformiin), oli 2-5%. Tavaliselt täheldati kergeid või mõõdukaid turseid, mis ei vajanud ravi lõpetamist.

⁴Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud südamepuudulikkuse esinemissagedus oli samasugune nagu platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea grupis, kuid tõusis kombinatsioonis insuliiniga. Kaugtulemusi hindavas uuringus eelneva makrovaskulaarse haigusega patsientidel oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus 1,6% kõrgem pioglitasoniga, võrreldes platseeboga, kui see lisati insuliini sisaldavale ravile. Siiski ei viinud see suurema tõusule selles uuringus. Nendel patsientidel, kes selles uuringus said pioglitasoni ja insuliini, täheldati ≥ 65 vanuste patsientide seas südamepuudulikkusega patsientide kõrgemat protsenti, võrreldes alla 65 aastastega (9,7% võrreldes 4%-ga). Patsientidel, kes said insuliini ilma pioglitasonita, oli ≥ 65 aastastel patsientidel südamepuudulikkuse esinemissagedus 8,2% võrreldes 4%-ga alla 65 aastastel patsientidel. Pioglitasoni turuletulekuga on täheldatud südamepuudulikkust ning sagedamini kui pioglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga või patsientidel, kellel oli anamneesis südamepuudulikkus.

⁵Luumurdude kõrvaltoimete teadete põhjal viidi läbi ühisanalüüs randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud, topeltpimedad kuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, mis hõlmasid 8100 pioglitasoniga ravitud patsiendigrupi ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendigrupi. Suurem murdude esinemissagedus oli pioglitasoni saanud naistel (2,6%), võrreldes võrdlusravimiga (1,7%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

3,5 aastat kestnud PRO-aktiivses uuringus esines pioglitasoniga ravitud naispatsientidel murde sagedusega 44/780 (5,1%), võrreldes võrdlusravimiga ravitud naispatsientidel esinenud sagedusega 23/905 (2,5%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) ei täheldatud.

⁶Aktiivsetes võrdlevates kontrolluuringutes, kus pioglitasoni anti monoteraapiana, tõusis kehakaal keskmiselt 2-3 kg ühe aasta jooksul. See on sarnane sulfonüüluurea aktiivsele võrdlusgrupile.

Kombineeritud uuringutes, kus pioglitagoonile lisati metformiini, oli keskmiseks kaalutõusuks 1,5 kg ühe aasta jooksul ning sulfonüüluurea lisamisel 2,8 kg. Uuringu rühmas, kus metformiini oli lisatud sulfonüüluurea, tõusis kehakaal keskmiselt 1,3 kg ja kui sulfonüüluureale oli lisatud metformiini, langes kehakaal keskmiselt 1,0 kg.

⁷Pioglitagooniga läbiviidud kliinilistes uuringutes esines ALAT aktiivsuse tõusu enam kui kolm korda üle normi ülemise piiri sama palju kui platseebo korral, kuid vähem kui metformiini või sulfonüüluurea kontrollgrupis. Maksaensüümide keskmised väärtused pioglitagoonravi korral vähenesid. Müügiläbiviidud on harva teatatud maksaensüümide aktiivsuse tõusust ja hepatotsellulaarsest funktsioonihäirest. Kuigi väga harva on teatatud letaalsest lõppst, pole põhjuslikku seost avastatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kliinilistes uuringutes on patsiendid võtnud pioglitagooni suuremates annustes kui soovitatav maksimaalannus 45 mg ööpäevas. Maksimaalne teadaolev annus on olnud 120 mg ööpäevas nelja päeva jooksul, millele järgnes annuse 180 mg ööpäevas manustamine seitsme päeva jooksul, ning sellega ei kaasnenud mingeid kliinilisi sümptomeid.

Sulfonüüluurea või insuliiniga kombinatsioonis võib esineda hüpoglükeemiat.

Ravi

Üleannustamise puhul tuleb rakendada sümptomaatilisi ja üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeediravimid, suukaudsed veresuhkru taset alandavad ravimid, v.a insuliin; ATC-kood: A10BG03.

Toimemehhanism

Pioglitagooni toime tulemuseks on insuliiniresistentsuse vähenemine. Pioglitagoon näib toimivat rakutuumas spetsiifiliste retseptorite (peroksisoomi proliferatsiooni aktiveerivate gammaretseptorite) aktivatsiooni kaudu, mille tagajärjel tõusis loomadel maksa-, rasva- ja skeletilihaskude insuliinitundlikkus. On tõestatud, et pioglitagoonravi vähendab glükoosi väljastamist maksast ning suurendab insuliiniresistentsuse korral glükoosi perifeerset jaotumist.

Farmakodünaamilised toimed

II. tüüpi diabeediga patsientidel paraneb glükeemiline kontroll nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Glükeemilise kontrolli paranemisega kaasneb insuliini kontsentratsioonide vähenemine plasmas nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pioglitagooni ja gliklasiidi monoterapiat võrdlevat kliinilist uuringut pikendati kahe aastani, määramaks ravi ebaõnnestumiseni kuluvat aega (selle näitajaks oli $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ pärast esimest kuut ravikuud). Kaplani-Meieri analüüs näitas, et gliklasiidiga ebaõnnestub ravi varem kui pioglitagooniga. Kahe aasta pärast püsis glükeemiline kontroll (näitajaks oli $HbA_{1c} < 8,0\%$) 69%-l pioglitagooniga ravitud ja 50%-l gliklasiidiga ravitud patsientidest. 2-aastases uuringus, milles võrreldi pioglitagooni ja gliklasiidi, lisatuna metformiini, oli glükeemiline kontroll, mida mõõdeti HbA_{1c} keskmise muutusena algväärtusest, ühe aasta pärast mõlema ravigrupi puhul samasugune. HbA_{1c} halvenemise

kiirus teisel aastal oli pioglitasoni korral väiksem kui gliklasiidiga.

Platseebo kontrollitud uuringus, randomiseeriti ebaadekvaatse glükeemilise kontrolliga patsiendid hoolimata kolme kuulisest insuliini optimeerimisest pioglitasoni või platseebo grupile 12 kuuks. Pioglitasoni saanud patsientidel oli keskmine HbA_{1c} vähenemine 0,45%, võrreldes nendega, kes jätkasid ainult insuliiniga ning insuliini annuse vähenemine pioglitasoniga ravitud grupis.

HOMA analüüs näitab, et pioglitason parandab beetarakkude funktsiooni ning tõstab insuliinitundlikkust. Kaheaastased kliinilised uuringud on tõestanud selle toime püsimist.

Üheaastastes kliinilistes uuringutes kutsus pioglitason järjekindlalt esile albumiini/kreatiniini suhte statistiliselt olulise vähenemise, võrreldes ravieelsega.

Pioglitasoni toimet (45 mg monoterapia võrdlus platseeboga) uuriti 18-nädalases väikeses uuringus II tüüpi diabeedihaigetel. Pioglitasoni seostati olulise kehakaalu tõusuga. Vistseraalne rasv vähenes oluliselt, samal ajal kui kõhuvälise rasvkoe hulk tõusis. Pioglitasoni poolt keharasvade jaotumisele avaldatava toimega kaasneb insuliinitundlikkuse paranemine. Enamustes kliinilistes uuringutes vähenes plasma üldine triglütseriidide ja vabade rasvhapete tase ning tõusis HDL-kolesterooli tase, võrreldes platseeboga, ning LDL-kolesterooli taseme märkimisväärsed muutused olid väikesed kuid kliiniliselt vähetähtsad.

Kuni kaheaastase kestusega kliinilistes uuringutes vähendas pioglitason plasma üldist triglütseriidide ja vabade rasvhapete taset ning suurendas HDL-kolesterooli taset olulisemal määral kui platseebo, metformiin või gliklasiid. Pioglitason ei põhjustanud LDL-kolesterooli taseme statistiliselt olulist tõusu, võrreldes platseeboga, kuid metformiini ja gliklasiidiga täheldati selle langust. 20-nädalase kestusega uuringus täheldati, et pioglitason vähendab triglütseriidide taset tühja kõhu seisundis ning ka söömisjärgset hüpertriglütserideemiat, kuna toimib nii imendunud kui maksas sünteesitud triglütseriididele. Need toimed ei olenenud pioglitasoni toimest veresuhkru tasemele ning erinesid statistiliselt olulisel määral glibenklamiidi toimetest.

PRO aktiivses kardiovaskulaarses kaugtulemusi hindavas uuringus randomiseeriti 5238 diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega patsienti lisaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aastaks pioglitasoni grupile või platseebo grupile. Uuringus osalenute keskmine vanus oli 62 aastat ja keskmiselt oli neil diabeet olnud 9,5 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest said insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Väljavalitud patsientidel pidi olema olnud üks või rohkem järgmistest seisunditest: müokardi infarkt, insult, perkutaanne südame interventsioon või pärgarteri *bypass* operatsioon, akuutne koronaarsündroom, koronaartõbi või perifeerne arteri obstruktsioon. Ligi pooltel patsientidest oli eelnevalt olnud müokardi infarkt ja umbes 20% oli olnud insult. Ligikaudu pooltel populatsioonist oli anamneesis vähemalt kaks kardiovaskulaarset haigestumist. Peaaegu kõik osalenutest (95%) said kardiovaskulaarseid ravimpreparaate (beetablokaatoreid, AKE inhibiitoreid, angiotensiini II inhibiitoreid, kaltsiumi kanali blokaatoreid, nitraate, diureetikume, aspiriini, statiine, fibraate).

Kuigi uuringu käigus ei leitud suremuse, mittefataalse müokardi infarkti, insuldi, akuutse koronaarsündroomi, jala amputeerimise, südame revaskularisatsiooni, jala revaskularisatsiooni esinemise ühtset põhjust, näitavad tulemused, et pioglitasoni kasutamisel ei esine pikaajalisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Siiski suurenes tursete, kaalutõusu ja südamepuudulikkuse esinemise risk. Suremuse juhtude tõusu südamepuudulikkuse tõttu ei vaadeldud.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama pioglitasoniga läbi viidud uuringute tulemusi kõigi II tüüpi diabeediga laste alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub pioglitason kiiresti, muutumatul kujul pioglitasoni

maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavuvad tavaliselt 2 tundi pärast manustamist. Annustega 2-60 mg täheldati kontsentratsioonide proportsionaalset tõusu. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 4-7 päeva pärast. Pidev kasutamine ei põhjusta ühendi ega tema metaboliitide kumulatsiooni. Imendumine ei sõltu söögiagadest. Absoluutne biosaadavus on üle 80%.

Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala inimesel on 0,25 l/kg.

Pioglitason ja kõik aktiivsed metaboliidid on väga tugevalt seotud plasmavalkudega (> 99%).

Biotransformatsioon

Pioglitason teeb läbi ulatusliku metabolismi maksas, kus alifaatsed metüleenrühmad hüdroksüülitakse. See toimub eelkõige tsütokroom P450 2C8 abil, kuigi vähemal määral osalevad teised alatüübid. Kuuest teadaolevast metaboliidist kolm on aktiivsed (M-II, M-III, M-IV). Kui arvesse võtta aktiivsus, kontsentratsioonid ja valgusiduvus, siis pioglitason ja metaboliit M-III on võrdselt efektiivsed. M-IV on samadest parameetritest lähtudes kolm korda efektiivsem kui pioglitason, kuid M-II suhteline efektiivsus on minimaalne.

In vitro uuringud ei ole andnud tõestust, et pioglitason inhibeeriks ükskõik millist tsütokroom P450 alatüüpi. Inimesel ei esine mingit peamiste indutseeritavate P450 isoensüümide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induksiooni.

Koostoimeuuringud on näidanud, et pioglitasonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetika või farmakodünaamikale. On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) või rifampitsiini (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) samaaegne manustamine vastavalt suurendab või vähendab pioglitasoni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud pioglitasoni manustamist inimesele avastati radioaktiivsus põhiliselt väljaheites (55%) ja vähemal määral uriinis (45%). Loomadel leidub ainult väike kogus muutumatut pioglitasoni uriinis või väljaheites. Muutumatul kujul pioglitasoni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on inimesel 5-6 tundi ning tema aktiivsetel metaboliitidel 16-23 tundi.

Eakamad patsiendid

Tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetika on üle 65-aastastel patsientidel ja noortel sarnane.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel esineb madalam pioglitasoni ja tema metaboliitide kontsentratsioon plasmas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid esialgse aine kliirens pärast suukaudset manustamist on ühesugune. Seega vaba (sidumata) pioglitasoni kontsentratsioon on muutumatu.

Maksakahjustus

Pioglitasoni kogu kontsentratsioon plasmas ei ole muutunud, kuid jaotusruumala on suurenenud. Seetõttu on kliirens vähenenud, millega kaasneb sidumata pioglitasoni fraktsiooni tõus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes täheldati hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel pärast korduvat manustamist plasma ruumala suurenemist, millega kaasnes hemodilatsioon, aneemia ja südamelihase mööduv ekstsentriline hüpertroofia. Peale selle tuvastati rasvade suurenenud ladestumist ja infiltraate. Neid

leide täheldati erinevatel liikidel selliste kontsentratsioonide korral, mis ületasid kuni neljakordselt kliinilised kontsentratsioonid. Pioglitasooni loomueuringutes ilmnas loote kasvu pidurdumine. See oli omistatav pioglitasooni omadusele vähendada emal raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ning insuliinresistentsuse tõusu, mistõttu loote kasvuks vajalike metabolismiproduktide hulk väheneb.

Ulatuslikus *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringute seerias ei avastatud pioglitasoonil genotoksilist toimet. Pioglitasooniga kuni 2 aastat ravitud rottidel esines sagedamini põieepiteeli hüperplaasiat (isastel ja emastel) ja põietuumorit (isastel).

Kuseteede kivide tekkimine ja olemasolu koos hilisema ärrituse ja hüperplaasiaga postuleeriti täheldatud tumorigeense toime mehaaniliseks aluseks isastel rottidel. 24 kuu pikkune mehhaaniline uuring isastel rottidel näitas, et pioglitasooni manustamine põhjustas põie hüperplastiliste muutuste esinemissageduse tõusu. Dieedi happelisemaks muutmine vähendas oluliselt tuumorite esinemissagedust, kuid ei kaotanud nende esinemist täielikult. Mikrokristallide olemasolu halvendas hüperplastilist reaktsiooni, kuid seda ei peetud hüperplastiliste muutuste peamiseks põhjuseks. Isaste rottide tumorigeensete leidude tähtsust inimestele ei saa välistada.

Kummastki soost hiirtel ei täheldatud tumorigeenset toimet. Kuni 12 kuud pioglitasooniga ravitud koertel ega ahvidel ei täheldatud kusepõie hüperplaasiat.

Ravi kahe teise tiasolidiindiooniga suurendas käärsoole tuumorite esinemissagedust perekondlikult esineva adenomatoosse polüpoosiga (PAP) loomudel. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Keskkonnariski hindamine: pioglitasooni kliiniline kasutamine ei avalda mõju keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat (E572)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakendid (OPA/Al/PVC-Al foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 90 ja 98 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.Märts 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paglitaz 30 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 30 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab 176,46 mg laktoosmonohüdraati (vt. lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Tabletid on valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaldservadega (diameeter 8,0 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pioglitasoon on näidustatud teise või kolmanda rea ravimina II tüüpi diabeedi raviks vastavalt allpool kirjeldatule:

monoteraapiana

- Täiskasvanud patsientidel (eelkõige ülekaalulistel patsientidel), kes ei ole kontrolli saavutanud dieedi ja füüsilise koormusega ning kellele metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu.

Kahekordse suukaudse ravina kombinatsioonis

- metformiin, täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele;
- sulfonüüluurea, ainult neil täiskasvanud patsientidel, kellel ilmneb metformiini talumatus või kellele metformiin on vastunäidustatud ja kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele.

Kolmekordse suukaudse ravina kombinatsioonis

- metformiin ja sulfonüüluurea, täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, hoolimata kahekordsest suukaudsest ravist.
- Pioglitasoon on näidustatud ka kombinatsioonis insuliiniga II tüüpi diabeediga ebapiisava glükeemilise insuliini kontrolliga täiskasvanud patsientidele, kellele metformiin ei ole sobilik vastunäidustuse või talumatuse tõttu (vt lõik 4.4).

3 - 6 kuud pärast pioglitasoonravi alustamist tuleb patsiente adekvaatse ravivastuse suhtes kontrollida (nt HbA1c vähenemine). Ravivastust mitesaavutanud patsientidel tuleb pioglitasoon ära jätta.

Pikajalise ravi potentsiaalseid riske arvestades peavad ravi määranud arstid järgnevate tavapäraste visiitide käigus saama kinnitust, et pioglitasoonist saadud kasu püsib (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pioglitasonravi algannus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas. Algannust võib järk-järgult suurendada kuni annuseni 45 mg ööpäevas.

Kombinatsioonis insuliiniga võib insuliini annustamist pioglitasonravi alustamisel jätkata. Kui patsiendid teatavad hüpoglükeemiast, tuleks insuliini annust vähendada.

Eripopulatsioonid

Eakamad patsiendid

Annuse korrigeerimine vanemaealistel ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Arstid peaksid ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ja suurendama annust järk-järgult, eriti, kui pioglitasoni kasutatakse koos insuliiniga (vt. lõik 4.4 Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus).

Neerukahjustus

Annuse korrigeerimine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik (kreatiini kliirens >4 ml/min) (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed dialüüsi vajavate patsientide kohta, mistõttu neil tuleb pioglitasoni kasutamist vältida.

Maksakahjustus

Pioglitasoni ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Paglitaz'i ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pioglitasoni tablette manustatakse üks kord päevas suu kaudu, olenemata söögiajast. Tabletid neelata alla koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

Pioglitason on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes
- olemasolev südamepuudulikkus või anamneesis südamepuudulikkus (NYHA I kuni IV klass)
- maksakahjustus
- diabeetiline ketoatsidoos
- olemasolev põievähk või anamneesis põievähk
- uurimata makroskoopiline hematuuria

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus

Pioglitason võib põhjustada vedeliku retentsiooni, mis võib esile kutsuda või süvendada südamepuudulikkust. Vähemalt ühe kongestiivse südamepuudulikkuse (nt eelnev müokardi infarkt või sümptomaatiline koronaartõbi või eakamad patsiendid) riskifaktoriga patsientide ravimisel, peaksid arstid patsientidel ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ning annust tuleks järk-järgult tõsta.

Patsientidel tuleb jälgida südamepuudulikkuse sümptomeid, kaalutõusu või tursete teket, eriti neil, kel esineb kardiaalse reservi vähenemine. Pioglitasooni kasutamisel koos insuliiniga või kui pioglitasooni kasutati südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel, on turustamise järgselt teatatud südamepuudulikkuse juhtudest. Patsiente tuleb jälgida südamepuudulikkuse, kaalutõusu ja tursete suhtes, kui pioglitasooni kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga. Kuna insuliin ja pioglitasoon on mõlemad seotud vedeliku retentsiooniga, siis nende üheaegne manustamine võib suurendada tursete tekkeohtu. Pioglitasooni ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, sealhulgas selektiivseid COX-2 inhibiitoreid samaaegselt kasutanud patsientidel teavitati turuletuleku järgselt ka perifeersetes tursetes ja südamepuudulikkuse juhtudest. Pioglitasooni kasutamine tuleb katkestada, kui esineb kardiaalse staatuse halvenemine.

II tüüpi diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega üle 75-aastaste patsientide seas viidi läbi kardiovaskulaarne kaugtulemusi hindav pioglitasooni uuring. Pioglitasoon või platseebo lisati kuni 3,5 aastaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile. Selles uuringus suurenes südamepuudulikkuse teadete arv, siiski ei viinud see suremuse tõusule.

Eakamad patsiendid

Kombinatsiooni kasutamist koos insuliiniga tuleb ettevaatusega kaaluda seoses suurenenud ohuga raskele südamepuudulikkusele.

Arvestades vanusest tulenevaid riske (eriti põievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus), tuleb eakatel patsientidel kaaluda riski ja kasu suhet nii enne ravi kui ka ravi ajal.

Põievähk

Pioglitasooni kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs näitab pioglitasooni grupis põievähi suuremat esinemissagedust (19 juhtu 12506-st patsiendist, 0,15%) võrreldes kontrollgruppidega (7 juhtu 10212-st patsiendist, 0,07%), HR=2,64 (95% CI 1,11...6,31, P=0,029). Pärast põievähi diagnoosimist ja uuringuravimit selleks hetkeks alla aasta saanud patsientide uuringust välja arvamist, oli juhte pioglitasooni grupis 7 (0,06%) ja kontrollgruppides 2 (0,02%). Olemasolevad epidemioloogilised andmed näitavad samuti pioglitasooniga ravitavatel diabeetikutel vähest põievähi riski suurenemist, eriti juhul, kui ravi on pikaajaline ja suurtes kumulatiivsetes annustes. Pärast lühiajalist ravi ei saa ka võimalikku riski välistada.

Põievähi riskifaktoreid tuleb hinnata enne pioglitasooniga ravi alustamist (riskid on vanus, suitsetamine anamneesis, kokkupuude töokeskkonna ainetega või kemoterapeutikumidega nt. tsüklofosfamiin või kiiritusravi vaagnapiirkonnas). Iga makroskoopilise hematuuria juht tuleks enne pioglitasooniga ravi alustamist läbi vaadata.

Patsiente tuleb teavitada, et nad viivitamatult võtaksid ühendust oma arstiga, kui ravi ajal tekib makroskoopiline hematuuria või teised sümptomid nagu düsuuria või urineerimisraskused.

Maksafunktsiooni jälgimine

Müügijärgselt on harva teatatud maksarakkude funktsioonihäiretest (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav pioglitasoonravi saavatel patsientidel periooditi jälgida maksaensüüme. Maksaensüüme tuleb määrata kõikidel patsientidel enne pioglitasoonravi määramist. Pioglitasoonravi ei tohi alustada neil patsientidel, kellel maksaensüümi väärtused on tõusnud (ALT > 2,5 korda üle normi) või esineb mõni muu maksahaigusele viitav näitaja.

Määratud pioglitasoonravi korral oleks soovitatav maksaensüüme kontrollida perioodiliselt, olenevalt kliinilisest vajadusest. Kui pioglitasoonravi ajal tõusevad ALT väärtused 3 korda üle normiväärtuse, tuleb maksaensüümi väärtusi taaskontrollida nii ruttu kui võimalik. Kui ALT väärtused püsivad > 3 korda üle normiväärtuse, tuleb ravi lõpetada. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme. Kliiniline otsus pioglitasooniga ravi jätkamise osas tuleb teha laboratoorsetele

näitajatele toetudes. Ikteruse esinemisel tuleb ravimpreparaadi kasutamine lõpetada.

Kehakaalu tõus

Kliinilistes uuringutes esines pioglitasonravi korral annusega seotud kehakaalu tõus, mis võib olla põhjustatud rasva akumulatsioonist ja mõnedel juhtudel vedeliku retentsioonist. Mõnedel juhtudel võib kaalutõus olla südamepuudulikkuse sümptomiks, mistõttu kaalu tuleb tähelepanelikult jälgida. Diabeedi ravi osaks on ka toitumise jälgimine. Patsiendid peaksid täpselt jälgima dieedi kaloraaži.

Hematoloogia

Pioglitasonravi korral esines hemoglobiinisalduse kerge vähenemine (4% suhteline vähenemine) ja hematokriti vähenemine (4,1% suhteline vähenemine), mis on kooskõlas hemodilutsiooniga. Võrdlevates kontrolluuringutes pioglitasoniga esinesid sarnased muutused metformiiniga (hemoglobiini 3-4% ja hematokriti 3,6-4,1% suhteline langus) ja vähemal määral sulfonüüluureaga ja insuliiniga (hemoglobiini 1-2% ja hematokriti 1-3,2% suhteline langus) ravitud patsientidel.

Hüpoglükeemia

Suurenenud insuliini tundlikkuse tagajärjel on kahekordse või kolmekordse suukaudse ravi jooksul sulfonüüluureatega või kahekordse ravi jooksul insuliiniga pioglitasoni saavatel patsientidel oht annusest tingitud hüpoglükeemia tekkimisele ja vajalikuks võib osutuda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamine.

Silma kahjustused

Turustusjärgselt on tiasolidiindioonide sh pioglitasoni kasutamisel teatatud diabeetilise makulaarse ödeemi esmakordsest tekkest või süvenemisest koos vähenenud nägemisteravusega. Paljud nendest patsientidest teatasid samaaegselt perifeersest ödeemist. Pole selge, kas pioglitasoni ja makulaarse ödeemi vahel on otsest seost, kuid ravimit väljakiirutanud arstid peaksid olema valvsad makulaarse ödeemi tekkimise võimaluse suhtes, kui patsient teatab nägemisteravuse häiretest; ning tuleks kaaluda suunamist silmaarsti konsultatsioonile.

Teised

Üle 8100 pioglitasoniga ravitud ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendiga läbiviidud randomiseeritud, kontrollitud, topeltpimedad, kuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, näitasid naistel suurenenud luumurdude esinemissageduse riski ühises luumurru kõrvaltoimete analüüsis.

Luumurde esines 2,6% pioglitasoni saanud naistel, võrreldes 1,7% võrdlusravimit saanud naistega. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) luumurdude esinemissageduse suurenemist võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

Luumurdude kalkuleeritud esinemissagedus oli 1,9 murdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitasoniga ravitud naistel ja 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Seega on selles pioglitasoni andmekogumis luumurdude risk naistel kõrgem 0,8 murru võrra 100 patsiendiaasta kohta.

3,5 aastat kestnud kardiovaskulaarse riski hindamise PRO-aktiivses uuringus esines 44/870 juhtu (5,1%; 1,0 murdu 100 patsiendiaasta kohta) pioglitasoniga ravitud naistel, võrreldes 23/905 juhtu (2,5%; 0,5 murdu 100 patsiendiaasta kohta) võrdlusravimiga ravitud naistel. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) luumurdude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.

Mõned epidemioloogilised uuringud näitasid luumurdude riski sarnast suurenemist nii meestel kui naistel.

Pioglitasooniga ravitavatel patsientidel tuleks pikaajalise ravi korral arvesse võtta murdude esinemise riski.

Insuliini toime suurendamise tagajärjel võib pioglitasoonravi põhjustada polütsüstilise munasarja sündroomiga patsientidel ovulatsiooni. Nendel patsientidel esineb rasestumise oht. Patsiendid peaksid olema teadlikud võimalikust rasestumisest ning kui patsient soovib rasestuda või kui rasestumine on toimunud, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.6).

Pioglitasooni tuleks ettevaatusega kasutada samaaegsel manustamisel tsütokroomi P450 2C8 inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) või indutseerijatega (nt rifampitsiin). Veresuhkru tasemeid tuleks hoolikalt jälgida. Arvesse tuleks võtta pioglitasooni annuse kohandamist soovitatud annustamise piirides või muutuseid diabeedi ravis (vt lõik 4.5).

Paglitaz tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati ja seetõttu ei tohiks neid manustada patsientidele, kellel on harvaesinevaid pärilikke probleeme galaktoosi taluvuse suhtes, Lapp'i laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringud on näidanud, et pioglitasoon ei mõjuta oluliselt digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Pioglitasooni koosmanustamine sulfonüüluureaga ei mõjuta sulfonüüluurea farmakokineetikat. Inimuuringud ei näita tsütokroom P450 peamiste alatüüpide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induksiooni. In vitro uuringud ei ole näidanud ühegi tsütokroom P450 alatüübi inhibitsiooni. Seega ei ole oodata mingeid koostoimeid nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete, nt suukaudsete kontratseptiivide, tsüklosporiini, kaltsiumikanali blokaatorite ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega.

On teada, et pioglitasooni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) samaaegne manustamine toob kaasa pioglitasooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala kolmekordse suurenemise. Kuna esineb potentsiaalne tõus annusega seotud kõrvaltoimetes, võib gemfibrosiili samaaegsel manustamisel osutada vajalikuks pioglitasooni annuse vähendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4). On teada, et pioglitasooni samaaegne manustamine rifampitsiiniga (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) toob kaasa pioglitasooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala vähenemise 54% võrra. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks pioglitasooni annuse suurendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed, et otsustada pioglitasooni ohutuse üle raseduse ajal. Pioglitasooniga läbiviidud loomuuringutes ilmnes loote kasvu pidurdumine. See tulenes pioglitasooni omadusest vähendada raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ja suurenenud insuliiniresistentsust emal, vähendades seeläbi metaboolsete substraatide kasutamist loote kasvuks. Selle mehhanismi tähtsus inimesel ei ole selge ning pioglitasooni ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Lakteerivate rottide piimast on leitud pioglitasooni. Ei ole teada, kas pioglitasoon imendub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi pioglitasooni määrata imetavatele naistele.

Fertiilsus

Loomkatsete fertiilsuse uuringutes ei esinenud mõju paaritumisele, viljastumisele ega fertiilsuse indeksile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pioglitasonil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski peaks nägemishäiretega patsiendid olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on loetletud (MedDRA poolt soovitatud termineid kasutades) organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mida on registreeritud topeltpimedates uuringutes pioglitasoni saavatel patsientidel sagedamini kui platseebo korral (>0,5%) ja sagedamini kui üksikjuhtudel. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt:

- väga sage ($\geq 1/10$);
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);
- harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$);
- väga harv ($< 1/10\,000$);
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoime	Pioglitasoni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüül-uureaga	koos metformiini ja sulfonüül-uureaga	koos insuliiniga
Infektsioonid ja infestatsioonid					
Ülemiste hingamisteede infektsioon	sage	sage	sage	sage	sage
bronhiit					sage
sinusiit	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired					
aneemia		sage			
Immuunsüsteemi häired					
Ülitundlikkus ja allergilised reaktsioonid ¹	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired					
hüpoglükeemia			aeg-ajalt	väga sage	sage
Söögiisu tõus			aeg-ajalt		
Närvisüsteemi häired					
hüpesteesia	sage	sage	sage	sage	sage
peavalu		sage	aeg-ajalt		
pearinglus			sage		
unetus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt

Kõrvaltoime	Pioglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüül-uureaga	koos metformiini ja sulfonüül-uureaga	koos insuliiniga
Silma kahjustused					
Nägemishäired ²	sage	sage	aeg-ajalt		
Makulaarne ödeem ³	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused					
vertiigo			aeg-ajalt		
Südame häired					
Südamepuudulikkus ⁴					sage
Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)					
põievähk	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
düspnoe					sage
Seedetrakti häired					
meteorism		aeg-ajalt	sage		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
higistamine			aeg-ajalt		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					
Luumurd ⁵	sage	sage	sage	sage	sage
artralgia		sage		sage	sage
seljavalu					sage
Neerude ja kuseteede häired					
hematuuria		sage			
glükosuuria			aeg-ajalt		
proteinuuria			aeg-ajalt		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					
erektsioonihäired		sage			

Kõrvaltoime	Pioglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüüluureaga	koos metformiini ja sulfonüüluureaga	koos insuliiniga
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					
tursed					väga sage
väsimus			aeg-ajalt		
Uuringud					
Kaalutõus ⁶	sage	sage	sage	sage	sage
vere kreatiinfosfokinaasitõus				sage	
laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus			aeg-ajalt		
Alaniinminotransferaasi tõus ⁷	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

¹Pioglitasooniga ravitud patsientidel on turustamisjärgselt teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Need reaktsioonid hõlmasid anafülaksia, angioödeemi ja nõgestõbe.

²Nägemishäired esinevad peamiselt ravi varajases staadiumis ning need on seotud vere glükoositaseme muutustega, mis tingivad ajutisi läätse elastsuse ja refraktsiooniindeksi muutusi, nagu on täheldatud ka teiste hüpoplükeemilise toimega ravimite korral.

³Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati turseid 6-9% patsientidest, keda raviti pioglitasooniga ühe aasta jooksul. Tursete esinemissagedus, võrreldes kontrollgrupiga (sulfonüüluurea, metformiin), oli 2-5%. Tavaliselt täheldati kergeid või mõõdukaid turseid, mis ei vajanud ravi lõpetamist.

⁴Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud südamepuudulikkuse esinemissagedus oli samasugune nagu platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea grupis, kuid tõusis kombinatsioonis insuliiniga. Kaugtulemusi hindavas uuringus eelneva makrovaskulaarse haigusega patsientidel oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus 1,6% kõrgem pioglitasooniga, võrreldes platseeboga, kui see lisati insuliini sisaldavale ravile. Siiski ei viinud see suremuse tõusule selles uuringus. Nendel patsientidel, kes selles uuringus said pioglitasooni ja insuliini, täheldati ≥ 65 vanuste patsientide seas südamepuudulikkusega patsientide kõrgemat protsenti, võrreldes alla 65 aastastega (9,7% võrreldes 4%-ga). Patsientidel, kes said insuliini ilma pioglitasoonita, oli ≥ 65 aastastel patsientidel südamepuudulikkuse esinemissagedus 8,2% võrreldes 4%-ga alla 65 aastastel patsientidel. Pioglitasoonil turuletulekuga on täheldatud südamepuudulikkust ning kuid sagedamini kui pioglitasooni kasutati kombinatsioonis insuliiniga või patsientidel, kellel oli anamneesis südamepuudulikkus.

⁵Luumurdude kõrvaltoimete teadete põhjal viidi läbi ühisanalüüs randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud, topeltpimedad kuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, mis hõlmasid 8100 pioglitasooniga ravitud patsiendigrupi ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendigrupi. Suurem murdu esinemissagedus oli pioglitasooni saanud naistel (2,6%), võrreldes võrdlusravimiga (1,7%). Pioglitasooniga ravitud meestel (1,3%) murdu esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

3,5 aastat kestnud PRO-aktiivses uuringus esines pioglitagooniga ravitud naispatsientidel murde sagedusega 44/780 (5,1%), võrreldes võrdlusravimiga ravitud naispatsientidel esinenud sagedusega 23/905 (2,5%). Pioglitagooniga ravitud meestel (1,7%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) ei täheldatud.

⁶ Aktiivsetes võrdlevates kontrolluuringutes, kus pioglitasooni anti monoteraapiana, tõusis kehakaal keskmiselt 2-3 kg ühe aasta jooksul. See on sarnane sulfonüüluurea aktiivsele võrdlusgrupile. Kombineeritud uuringutes, kus pioglitasoonile lisati metformiini, oli keskmiseks kaalutõusuks 1,5 kg ühe aasta jooksul ning sulfonüüluurea lisamisel 2,8 kg. Uuringu rühmas, kus metformiinile oli lisatud sulfonüüluurea, tõusis kehakaal keskmiselt 1,3 kg ja kui sulfonüüluureale oli lisatud metformiin, langes kehakaal keskmiselt 1,0 kg.

⁷ Pioglitagooniga läbiviidud kliinilistes uuringutes esines ALAT aktiivsuse tõusu enam kui kolm korda üle normi ülemise piiri sama palju kui platseebo korral, kuid vähem kui metformiini või sulfonüüluurea kontrollgrupis. Maksaensüümide keskmised väärtused pioglitasoonravi korral vähenesid. Müügijärgselt on harva teatatud maksaensüümide aktiivsuse tõusust ja hepatotsellulaarsest funktsioonihäirest. Kuigi väga harva on teatatud letaalsest lõpppest, pole põhjuslikku seost avastatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kliinilistes uuringutes on patsiendid võtnud pioglitasooni suuremates annustes kui soovitatav maksimaalannus 45 mg ööpäevas. Maksimaalne teadaolev annus on olnud 120 mg ööpäevas nelja päeva jooksul, millele järgnes annuse 180 mg ööpäevas manustamine seitsme päeva jooksul, ning sellega ei kaasnenud mingeid kliinilisi sümptomeid.

Sulfonüüluurea või insuliiniga kombinatsioonis võib esineda hüpoglükeemiat.

Ravi

Üleannustamise puhul tuleb rakendada sümptomaatilisi ja üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeediravimid, suukaudsed veresuhkru taset alandavad ravimid, v.a insuliin; ATC-kood: A10BG03.

Toimemehhanism

Pioglitasooni toime tulemuseks on insuliiniresistentsuse vähenemine. Pioglitasoon näib toimivat rakutuuma spetsiifiliste retseptorite (peroksisoomi proliferatsiooni aktiveerivate gammaretseptorite) aktivatsiooni kaudu, mille tagajärjel tõusis loomadel maksa-, rasva- ja skeletilihasrakkude insuliinitundlikkus. On tõestatud, et pioglitasoonravi vähendab glükoosi väljastamist maksast ning suurendab insuliiniresistentsuse korral glükoosi perifeerset jaotumist.

Farmakodünaamilised toimed

II. tüüpi diabeediga patsientidel paraneb glükeemiline kontroll nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Glükeemilise kontrolli paranemisega kaasneb insuliini kontsentratsioonide vähenemine plasmas nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pioglitasoni ja gliklasiidi monoterapiat võrdlevat kliinilist uuringut pikendati kahe aastani, määramaks ravi ebaõnnestumiseni kuluvat aega (selle näitajaks oli $HbA1c \geq 8,0\%$ pärast esimest kuut ravikuud). Kaplani-Meieri analüüs näitas, et gliklasiidiga ebaõnnestub ravi varem kui pioglitasoniga. Kahe aasta pärast püsis glükeemiline kontroll (näitajaks oli $HbA1c < 8,0\%$) 69%-l pioglitasoniga ravitud ja 50%-l gliklasiidiga ravitud patsientidest. 2-aastases uuringus, milles võrreldi pioglitasoni ja gliklasiidi, lisatuna metformiinile, oli glükeemiline kontroll, mida mõõdeti $HbA1c$ keskmise muutusena algväärtusest, ühe aasta pärast mõlema ravigrupi puhul samasugune. $HbA1c$ halvenemise kiirus teisel aastal oli pioglitasoni korral väiksem kui gliklasiidiga.

Platseebo kontrollitud uuringus, randomiseeriti ebaadekvaatse glükeemilise kontrolliga patsiendid hoolimata kolme kuulisest insuliini optimeerimisest pioglitasoni või platseebo grupile 12 kuuks. Pioglitasoni saanud patsientidel oli keskmine $HbA1c$ vähenemine 0,45%, võrreldes nendega, kes jätkasid ainult insuliiniga ning insuliini annuse vähenemine pioglitasoniga ravitud grupis.

HOMA analüüs näitab, et pioglitason parandab beetarakkude funktsiooni ning tõstab insuliinitundlikkust. Kaheaastased kliinilised uuringud on tõestanud selle toime püsimist.

Üheaastastes kliinilistes uuringutes kutsus pioglitason järjekindlalt esile albumiini/kreatiniini suhte statistiliselt olulise vähenemise, võrreldes ravieelsega.

Pioglitasoni toimet (45 mg monoterapiat võrdlus platseeboga) uuriti 18-nädalases väikeses uuringus II tüüpi diabeediga patsientidel. Pioglitasoni seostati olulise kehakaalu tõusuga. Vistseraalne rasv vähenes oluliselt, samal ajal kui kõhuvälise rasvkoe hulk tõusis. Pioglitasoni poolt keharasvade jaotumisele avaldatava toimega kaasneb insuliinitundlikkuse paranemine. Enamustes kliinilistes uuringutes vähenes plasma üldine triglütseriidide ja vabade rasvhapete tase ning tõusis HDL-kolesterooli tase, võrreldes platseeboga, ning LDL-kolesterooli taseme märkimisväärsed muutused olid väikesed kuid kliiniliselt vähetähtsad.

Kuni kaheaastase kestusega kliinilistes uuringutes vähendas pioglitason plasma üldist triglütseriidide ja vabade rasvhapete taset ning suurendas HDL-kolesterooli taset olulisemal määral kui platseebo, metformiin või gliklasiid. Pioglitason ei põhjustanud LDL-kolesterooli taseme statistiliselt olulist tõusu, võrreldes platseeboga, kuid metformiini ja gliklasiidiga täheldati selle langust. 20-nädalase kestusega uuringus täheldati, et pioglitason vähendab triglütseriidide taset tühja kõhu seisundis ning ka söömisjärgset hüpertriglütserideemiat, kuna toimib nii imendunud kui maksas sünteesitud triglütseriididele. Need toimed ei olenenud pioglitasoni toimest veresuhkru tasemele ning erinesid statistiliselt olulisel määral glükliidide toimetest.

PRO aktiivses kardiovaskulaarses kaugtulemusi hindavas uuringus randomiseeriti 5238 diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega patsienti lisaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aastaks pioglitasoni grupile või platseebo grupile. Uuringus osalenute keskmine vanus oli 62 aastat ja keskmiselt oli neil diabeet olnud 9,5 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest said insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Väljavalitud patsientidel pidi olema olnud üks või rohkem järgmistest seisunditest: müokardi infarkt, insult, perkutaanne südame interventsioon või pärgarteri *bypass* operatsioon, akuutne koronaarsündroom, koronaartõbi või perifeerne arteri obstruktsioon. Ligi pooltel patsientidest oli eelnevalt olnud müokardi infarkt ja umbes 20% oli olnud insult. Ligikaudu pooltel populatsioonist oli anamneesis vähemalt kaks kardiovaskulaarset haigestumist. Peaaegu kõik osalenutest (95%) said kardiovaskulaarseid ravimpreparaate (beetablokaatoreid, ACE inhibiitoreid, angiotensiini II inhibiitoreid, kaltsiumi kanali blokaatoreid, nitraate, diureetikume, aspiriini, statiine, fibraate).

Kuigi uuringu käigus ei leitud suuremat, mittefataalse müokardi infarkti, insuldi, akuutse koronaarsündroomi, jala amputeerimise, südame revaskularisatsiooni, jala revaskularisatsiooni esinemise ühtset põhjust, näitavad tulemused, et pioglitasoni kasutamisel ei esine pikaajalisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Siiski suurenes tursete, kaalutõusu ja südamepuudulikkuse esinemise risk. Suurema juhtude tõusu südamepuudulikkuse tõttu ei vaadeldud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama pioglitasoniga läbi viidud uuringute tulemusi kõigi II tüüpi diabeediga laste alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub pioglitatsioon kiiresti, muutumatul kujul pioglitasoni maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saabuvad tavaliselt 2 tundi pärast manustamist. Annustega 2-60 mg täheldati kontsentratsioonide proportsionaalset tõusu. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 4-7 päeva pärast. Pidev kasutamine ei põhjusta ühendi ega tema metaboliitide kumulatsiooni. Imendumine ei sõltu söögiaegadest. Absoluutne biosaadavus on üle 80%.

Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala inimesel on 0,25 l/kg.

Pioglitatsioon ja kõik aktiivsed metaboliidid on väga tugevalt seotud plasmavalkudega (> 99%).

Biotransformatsioon

Pioglitatsioon teeb läbi ulatusliku metabolismi maksas, kus alifaatsed metüleenrühmad hüdroksüülitakse. See toimub eelkõige tsütokroom P450 2C8 abil, kuigi vähemal määral osalevad teised alatüübid. Kuuest teadaolevast metaboliidist kolm on aktiivsed (M-II, M-III, M-IV). Kui arvesse võtta aktiivsus, kontsentratsioonid ja valgusiduvus, siis pioglitatsioon ja metaboliit M-III on võrdselt efektiivsed. M-IV on samadest parameetritest lähtudes kolm korda efektiivsem kui pioglitatsioon, kuid M-II suhteline efektiivsus on minimaalne.

In vitro uuringud ei ole andnud tõestust, et pioglitatsioon inhibeeriks ükskõik millist tsütokroom P450 alatüüpi. Inimesel ei esine mingit peamiste indutseeritavate P450 isoensüümide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induktiooni.

Koostoimeuuringud on näidanud, et pioglitatsioonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) või rifampitsiini (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) samaaegne manustamine vastavalt suurendab või vähendab pioglitasoni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud pioglitasoni manustamist inimesele avastati radioaktiivsus põhiliselt väljaheites (55%) ja vähemal määral uriinis (45%). Loomadel leidub ainult väike kogus muutumatut pioglitasoni uriinis või väljaheites. Muutumatul kujul pioglitasoni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on inimesel 5-6 tundi ning tema aktiivsetel metaboliitidel 16-23 tundi.

Eakamad patsiendid

Tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetika on üle 65-aastastel patsientidel ja noortel sarnane.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel esineb madalam pioglitasoni ja tema metaboliitide kontsentratsioon plasmas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid esialgse aine kliirens pärast suukaudset manustamist on ühesugune. Seega vaba (sidumata) pioglitasoni kontsentratsioon on muutumatu.

Maksakahjustus

Pioglitasooni kogu kontsentratsioon plasmas ei ole muutunud, kuid jaotusruumala on suurenenud. Seetõttu on kliirens vähenenud, millega kaasneb sidumata pioglitasooni fraktsiooni tõus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes täheldati hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel pärast korduvat manustamist plasma ruumala suurenemist, millega kaasnes hemodilatsioon, aneemia ja südamelihase mööduv ekstsentriline hüpertroofia. Peale selle tuvastati rasvade suurenenud ladestumist ja infiltraate. Neid leide täheldati erinevatel liikidel selliste kontsentratsioonide korral, mis ületasid kuni neljakordselt kliinilised kontsentratsioonid. Pioglitasooni loomuuuringutes ilmnis loote kasvu pidurdumine. See oli omistatav pioglitasooni omadusele vähendada emal raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ning insuliinresistentsuse tõusu, mistõttu loote kasvuks vajalike metabolismiproduktide hulk väheneb.

Ulatuslikus *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringute seerias ei avastatud pioglitasooni genotoksilist toimet. Pioglitasooniga kuni 2 aastat ravitud rottidel esines sagedamini põieepiteeli hüperplaasiat (isastel ja emastel) ja põietuumorit (isastel).

Kuseteede kivide tekkimine ja olemasolu koos hilisema ärrituse ja hüperplaasiaga postuleeriti täheldatud tumorigeense toime mehaaniliseks aluseks isastel rottidel. 24 kuu pikkune mehhaaniline uuring isastel rottidel näitas, et pioglitasooni manustamine põhjustas põie hüperplastiliste muutuste esinemissageduse tõusu. Dieedi happelisemaks muutmine vähendas oluliselt tuumorite esinemissagedust, kuid ei kaotanud nende esinemist täielikult. Mikrokristallide olemasolu halvendas hüperplastilist reaktsiooni, kuid seda ei peetud hüperplastiliste muutuste peamiseks põhjuseks. Isaste rottide tumorigeensete leidude tähtsust inimestele ei saa välistada.

Kummastki soost hiirtel ei täheldatud tumorigeenset toimet. Kuni 12 kuud pioglitasooniga ravitud koertel ega ahvidel ei täheldatud kusepõie hüperplaasiat.

Ravi kahe teise tiasolidiindiooniga suurendas käärsoole tuumorite esinemissagedust perekondlikult esineva adenomatoosse polüpoosiga (PAP) loomudel. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Keskkonnamiski hindamine: pioglitasooni kliiniline kasutamine ei avalda mõju keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat (E572)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakendid (OPA/Al/PVC-Al foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 90 ja 98 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

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

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

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

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.Märts 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paglitaz 45 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 45 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab 264,68 mg laktoosmonohüdraati (vt. lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Tabletid on valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaldservadega ning ühel küljel on märgistus „45“ (diameeter 10,0 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pioglitasoon on näidustatud teise või kolmanda rea ravimina II tüüpi diabeedi raviks vastavalt allpool kirjeldatule:

monoteraapiana

- Täiskasvanud patsientidel (eelkõige ülekaalulistel patsientidel), kes ei ole kontrolli saavutanud dieedi ja füüsilise koormusega ning kellele metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu.

Kahekordse suukaudse ravina kombinatsioonis

- metformiin, täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele;
- sulfonüüluurea, ainult neil täiskasvanud patsientidel, kellel ilmneb metformiini talumatus või kellele metformiin on vastunäidustatud ja kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele.

Kolmekordse suukaudse ravina kombinatsioonis

- metformiin ja sulfonüüluurea, täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, hoolimata kahekordsest suukaudsest ravist.
- Pioglitasoon on näidustatud ka kombinatsioonis insuliiniga II tüüpi diabeediga ebapiisava glükeemilise insuliini kontrolliga täiskasvanud patsientidele, kellele metformiin ei ole sobilik vastunäidustuse või talumatuse tõttu (vt lõik 4.4).

3 - 6 kuud pärast pioglitasoonravi alustamist tuleb patsiente adekvaatse ravivastuse suhtes kontrollida (nt HbA1c vähenemine). Ravivastust mitesaavutanud patsientidel tuleb pioglitasoon ära jätta. Pikajalise ravi potentsiaalseid riske arvestades peavad ravi määranud arstid järgnevate tavapäraste visiitide käigus saama kinnitust, et pioglitasoonist saadud kasu püsib (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pioglitasonravi algannus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas. Algannust võib järk-järgult suurendada kuni annuseni 45 mg ööpäevas.

Kombinatsioonis insuliiniga, võib insuliini annustamist pioglitasonravi alustamisel jätkata. Kui patsiendid teatavad hüpoglükeemiast, tuleks insuliini annust vähendada.

Eripopulatsioonid

Eakamad patsiendid

Annuse korrigeerimine vanemaealistel ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Arstid peaksid ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ja suurendama annust järk-järgult, eriti, kui pioglitasoni kasutatakse koos insuliiniga (vt. lõik 4.4 Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus).

Neerukahjustus

Annuse korrigeerimine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik (kreatiini kliirens >4 ml/min) (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed dialüüsi vajavate patsientide kohta, mistõttu neil tuleb pioglitasoni kasutamist vältida.

Maksakahjustus

Pioglitasoni ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Paglitaz'i ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pioglitasoni tablette manustatakse üks kord päevas suu kaudu, olenemata söögiajast. Tabletid neelata alla koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

Pioglitason on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes
- olemasolev südamepuudulikkus või anamneesis südamepuudulikkus (NYHA I kuni IV klass)
- maksakahjustus
- diabeetiline ketoatsidoos
- olemasolev põievähk või anamneesis põievähk
- uurimata makroskoopiline hematuuria

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus

Pioglitason võib põhjustada vedeliku retentsiooni, mis võib esile kutsuda või süvendada südamepuudulikkust. Vähemalt ühe kongestiivse südamepuudulikkuse (nt eelnev müokardi infarkt või sümptomaatiline koronaartõbi või eakamad patsiendid) riskifaktoriga patsientide ravimisel, peaksid arstid patsientidel ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ning annust tuleks järk-järgult tõsta.

Patsientidel tuleb jälgida südamepuudulikkuse sümptomeid, kaalutõusu või tursete teket, eriti neil, kel esineb kardiaalse reservi vähenemine. Pioglitasooni kasutamisel koos insuliiniga või kui pioglitasooni kasutati südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel, on turustamise järgselt teatatud südamepuudulikkuse juhtudest. Patsiente tuleb jälgida südamepuudulikkuse, kaalutõusu ja tursete suhtes, kui pioglitasooni kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga. Kuna insuliin ja pioglitasoon on mõlemad seotud vedeliku retentsiooniga, siis nende üheaegne manustamine võib suurendada tursete tekkeohtu. Pioglitasooni ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, sealhulgas selektiivseid COX-2 inhibiitoreid samaaegselt kasutanud patsientidel teavitati turuletuleku järgselt ka perifeersete tursete ja südamepuudulikkuse juhtudest. Pioglitasooni kasutamine tuleb katkestada, kui esineb kardiaalse staatuse halvenemine.

II tüüpi diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega üle 75-aastaste patsientide seas viidi läbi kardiovaskulaarne kaugtulemusi hindav pioglitasooni uuring. Pioglitasoon või platseebo lisati kuni 3,5 aastaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile. Selles uuringus suurenes südamepuudulikkuse teadete arv, siiski ei viinud see suremuse tõusule.

Eakamad patsiendid

Kombinatsiooni kasutamist koos insuliiniga tuleb ettevaatusega kaaluda seoses suurenenud ohuga raskele südamepuudulikkusele.

Arvestades vanusest tulenevaid riske (eriti põievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus), tuleb eakatel patsientidel kaaluda riski ja kasu suhet nii enne ravi kui ka ravi ajal.

Põievähk

Pioglitasooni kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs näitab pioglitasooni grupis põievähi suuremat esinemissagedust (19 juhtu 12506-st patsiendist, 0,15%) võrreldes kontrollgruppidega (7 juhtu 10212-st patsiendist, 0,07%), HR=2,64 (95% CI 1,11...6,31, P=0,029). Pärast põievähi diagnoosimist ja uuringuravimit selleks hetkeks alla aasta saanud patsientide uuringust välja arvamist, oli juhte pioglitasooni grupis 7 (0,06%) ja kontrollgruppides 2 (0,02%). Olemasolevad epidemioloogilised andmed näitavad samuti pioglitasooniga ravitavatel diabeetikutel vähest põievähi riski suurenemist, eriti juhul, kui ravi on pikaajaline ja suurtes kumulatiivsetes annustes. Pärast lühiajalist ravi ei saa ka võimalikku riski välistada.

Põievähi riskifaktoreid tuleb hinnata enne pioglitasooniga ravi alustamist (riskid on vanus, suitsetamine anamneesis, kokkupuude töokeskkonna ainetega või kemoterapeutikumidega nt. tsüklofosfamiin või kiiritusravi vaagnapiirkonnas). Iga makroskoopilise hematuuria juht tuleks enne pioglitasooniga ravi alustamist läbi vaadata.

Patsiente tuleb teavitada, et nad viivitamatult võtaksid ühendust oma arstiga, kui ravi ajal tekib makroskoopiline hematuuria või teised sümptomid nagu düsuuria või urineerimisraskused.

Maksafunktsiooni jälgimine

Müügijärgselt on harva teatatud maksarakkude funktsioonihäiretest (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav pioglitasoonravi saavatel patsientidel periooditi jälgida maksaensüüme. Maksaensüüme tuleb määrata kõikidel patsientidel enne pioglitasoonravi määramist. Pioglitasoonravi ei tohi alustada neil patsientidel, kellel maksaensüümi väärtused on tõusnud (ALT > 2,5 korda üle normi) või esineb mõni muu maksahaigusele viitav näitaja.

Määratud pioglitasoonravi korral oleks soovitatav maksaensüüme kontrollida perioodiliselt, olenevalt kliinilisest vajadusest. Kui pioglitasoonravi ajal tõusevad ALT väärtused 3 korda üle normiväärtuse, tuleb maksaensüümi väärtusi taaskontrollida nii ruttu kui võimalik. Kui ALT väärtused püsivad > 3 korda üle normiväärtuse, tuleb ravi lõpetada. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme. Kliiniline otsus pioglitasooniga ravi jätkamise osas tuleb teha laboratoorsetele

näitajatele toetudes. Ikteruse esinemisel tuleb ravimpreparaadi kasutamine lõpetada.

Kehakaalu tõus

Kliinilistes uuringutes esines pioglitasonravi korral annusega seotud kehakaalu tõus, mis võib olla põhjustatud rasva akumulatsioonist ja mõnedel juhtudel vedeliku retentsioonist. Mõnedel juhtudel võib kaalutõus olla südamepuudulikkuse sümptomiks, mistõttu kaalu tuleb tähelepanelikult jälgida. Diabeedi ravi osaks on ka toitumise jälgimine. Patsiendid peaksid täpselt jälgima dieedi kaloraaži.

Hematoloogia

Pioglitasonravi korral esines hemoglobiinisalduse kerge vähenemine (4% suhteline vähenemine) ja hematokriti vähenemine (4,1% suhteline vähenemine), mis on kooskõlas hemodilutsiooniga. Võrdlevates kontrolluuringutes pioglitasoniga esinesid sarnased muutused metformiiniga (hemoglobiini 3-4% ja hematokriti 3,6-4,1% suhteline langus) ja vähemal määral sulfonüüluureaga ja insuliiniga (hemoglobiini 1-2% ja hematokriti 1-3,2% suhteline langus) ravitud patsientidel.

Hüpoglükeemia

Suurenenud insuliini tundlikkuse tagajärjel on kahekordse või kolmekordse suukaudse ravi jooksul sulfonüüluureatega või kahekordse ravi jooksul insuliiniga pioglitasoni saavatel patsientidel oht annusest tingitud hüpoglükeemia tekkimisele ja vajalikuks võib osutuda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamine.

Silma kahjustused

Turustusjärgselt on tiasolidiindioonide sh pioglitasoni kasutamisel teatatud diabeetilise makulaarse ödeemi esmakordsest tekkest või süvenemisest koos vähenenud nägemisteravusega. Paljud nendest patsientidest teatasid samaaegselt perifeersest ödeemist. Pole selge, kas pioglitasoni ja makulaarse ödeemi vahel on otsest seost, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peaksid olema valvsad makulaarse ödeemi tekkimise võimaluse suhtes, kui patsient teatab nägemisteravuse häiretest; ning tuleks kaaluda suunamist silmaarsti konsultatsioonile.

Teised

Üle 8100 pioglitasoniga ravitud ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendiga läbiviidud randomiseeritud, kontrollitud, topeltpimedad, kuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, näitasid naistel suurenenud luumurdude esinemissageduse riski ühises luumurru kõrvaltoimete analüüsis.

Luumurde esines 2,6% pioglitasoni saanud naistel, võrreldes 1,7% võrdlusravimit saanud naistega. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) luumurdude esinemissageduse suurenemist võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

Luumurdude kalkuleeritud esinemissagedus oli 1,9 murdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitasoniga ravitud naistel ja 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Seega on selles pioglitasoni andmekogumis luumurdude risk naistel kõrgem 0,8 murru võrra 100 patsiendiaasta kohta.

3,5 aastat kestnud kardiovaskulaarse riski hindamise PRO-aktiivses uuringus esines 44/870 juhtu (5,1%; 1,0 murdu 100 patsiendiaasta kohta) pioglitasoniga ravitud naistel, võrreldes 23/905 juhtu (2,5%; 0,5 murdu 100 patsiendiaasta kohta) võrdlusravimiga ravitud naistel. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) luumurdude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.

Mõned epidemioloogilised uuringud näitasid luumurdude riski sarnast suurenemist nii meestel kui naistel.

Pioglitasoniga ravitavatel patsientidel tuleks pikaajalise ravi korral arvesse võtta murdude esinemise

riski.

Insuliini toime suurendamise tagajärjel võib pioglitasonravi põhjustada polütsüstilise munasarja sündroomiga patsientidel ovulatsiooni. Nendel patsientidel esineb rasestumise oht. Patsiendid peaksid olema teadlikud võimalikust rasestumisest ning kui patsient soovib rasestuda või kui rasestumine on toimunud, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.6).

Pioglitasoni tuleks ettevaatusega kasutada samaaegsel manustamisel tsütokroomi P450 2C8 inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) või indutseerijatega (nt rifampitsiin). Veresuhkru tasemeid tuleks hoolikalt jälgida. Arvesse tuleks võtta pioglitasoni annuse kohandamist soovitatud annustamise piirides või muutuseid diabeedi ravis (vt lõik 4.5).

Paglitaz tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati ja seetõttu ei tohiks neid manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringud on näidanud, et pioglitason ei mõjuta oluliselt digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Pioglitasoni koosmanustamine sulfonüüluureaga ei mõjuta sulfonüüluurea farmakokineetikat. Inimuuringud ei näita tsütokroom P450 peamiste alatüüpide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induksiooni. In vitro uuringud ei ole näidanud ühegi tsütokroom P450 alatüübi inhibitsiooni. Seega ei ole oodata mingeid koostoimeid nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete, nt suukaudsete kontratseptiivide, tsüklosporiini, kaltsiumikanali blokaatorite ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega.

On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) samaaegne manustamine toob kaasa pioglitasoni kontsentratsioonikõvera aluse pindala kolmekordse suurenemise. Kuna esineb potentsiaalne tõus annusega seotud kõrvaltoimetes, võib gemfibrosiili samaaegsel manustamisel osutada vajalikuks pioglitasoni annuse vähendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4). On teada, et pioglitasoni samaaegne manustamine rifampitsiiniga (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) toob kaasa pioglitasoni kontsentratsioonikõvera aluse pindala vähenemise 54% võrra. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks pioglitasoni annuse suurendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed, et otsustada pioglitasoni ohutuse üle raseduse ajal. Pioglitasoniga läbiviidud loomuuringutes ilmnes loote kasvu pidurdumine. See tulenes pioglitasoni omadusest vähendada raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ja suurenenud insuliiniresistentsust emal, vähendades seeläbi metaboolsete substraatide kasutamist loote kasvuks. Selle mehhanismi tähtsus inimesel ei ole selge ning pioglitasoni ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Lakteerivate rottide piimast on leitud pioglitasoni. Ei ole teada, kas pioglitason imendub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi pioglitasoni määrata imetavatele naistele.

Fertiilsus

Loomkatsete fertiilsuse uuringutes ei esinenud mõju paaritumisele, viljastumisele ega fertiilsuse indeksile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pioglitasonil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski peaks nägemishäiretega patsiendid olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on loetletud (MedDRA poolt soovitatud termineid kasutades) organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mida on registreeritud topeltpimedates uuringutes pioglitasoni saavatel patsientidel sagedamini kui platseebo korral (>0,5%) ja sagedamini kui üksikjuhtudel. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt:

- väga sage ($\geq 1/10$);
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);
- harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$);
- väga harv ($< 1/10\,000$);
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoime	Pioglitasoni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüül-uureaga	koos metformiini ja sulfonüül-uureaga	koos insuliiniga
Infektsioonid ja infestatsioonid					
Ülemiste hingamisteede infektsioon	sage	sage	sage	sage	sage
bronhiit					sage
sinusiit	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired					
aneemia		sage			
Immuunsüsteemi häired					
Ülitundlikkus ja allergilised reaktsioonid ¹	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired					
hüpoglükeemia			aeg-ajalt	väga sage	sage
Söögiisu tõus			aeg-ajalt		
Närvisüsteemi häired					
hüpesteesia	sage	sage	sage	sage	sage
peavalu		sage	aeg-ajalt		
pearinglus			sage		
unetus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt

Kõrvaltoime	Pioglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüül-uureaga	koos metformiini ja sulfonüül-uureaga	koos insuliiniga
Silma kahjustused					
Nägemishäired ²	sage	sage	aeg-ajalt		
Makulaarne ödeem ³	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused					
vertiigo			aeg-ajalt		
Südame häired					
Südamepuudulikkus ⁴					sage
Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)					
põievähk	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
düspnoe					sage
Seedetrakti häired					
meteorism		aeg-ajalt	sage		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
higistamine			aeg-ajalt		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					
Luumurd ⁵	sage	sage	sage	sage	sage
artralgia		sage		sage	sage
seljavalu					sage
Neerude ja kuseteede häired					
hematuuria		sage			
glükosuuria			aeg-ajalt		
proteinuuria			aeg-ajalt		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					
erektsioonihäired		sage			

Kõrvaltoime	Pioglitasoni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüüluureaga	koos metformiini ja sulfonüüluureaga	koos insuliiniga
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					
tursed					väga sage
väsimus			aeg-ajalt		
Uuringud					
Kaalutõus ⁶	sage	sage	sage	sage	sage
vere kreatiinfosfokinaasitõus				sage	
laktaatdehüdronaasi aktiivsuse tõus			aeg-ajalt		
Alaniinminotransferaasi tõus ⁷	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

¹Pioglitasoniga ravitud patsientidel on turustamisjärgselt teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Need reaktsioonid hõlmasid anafülaksia, angioödeemi ja nõgestõbe.

²Nägemishäired esinevad peamiselt ravi varajases staadiumis ning need on seotud vere glükoositaseme muutustega, mis tingivad ajutisi läätse elastsuse ja refraktsiooniindeksi muutusi, nagu on täheldatud ka teiste hüpoplükeemilise toimega ravimite korral.

³Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati turseid 6-9% patsientidest, keda raviti pioglitasoniga ühe aasta jooksul. Tursete esinemissagedus, võrreldes kontrollgrupiga (sulfonüüluurea, metformiin), oli 2-5%. Tavaliselt täheldati kergeid või mõõdukaid turseid, mis ei vajanud ravi lõpetamist.

⁴Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud südamepuudulikkuse esinemissagedus oli samasugune nagu platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea grupis, kuid tõusis kombinatsioonis insuliiniga. Kaugtulemusi hindavas uuringus eelneva makrovaskulaarse haigusega patsientidel oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus 1,6% kõrgem pioglitasoniga, võrreldes platseeboga, kui see lisati insuliini sisaldavale ravile. Siiski ei viinud see suurema tõusule selles uuringus. Nendel patsientidel, kes selles uuringus said pioglitasoni ja insuliini, täheldati ≥ 65 vanuste patsientide seas südamepuudulikkusega patsientide kõrgemat protsenti, võrreldes alla 65 aastastega (9,7% võrreldes 4%-ga). Patsientidel, kes said insuliini ilma pioglitasonita, oli ≥ 65 aastastel patsientidel südamepuudulikkuse esinemissagedus 8,2% võrreldes 4%-ga alla 65 aastastel patsientidel. Pioglitasoni turuletulekuga on täheldatud südamepuudulikkust ning kuid sagedamini kui pioglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga või patsientidel, kellel oli anamneesis südamepuudulikkus.

⁵Luumurdude kõrvaltoimete teadete põhjal viidi läbi ühisanalüüs randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud, topeltpimedad kuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, mis hõlmasid 8100 pioglitasoniga ravitud patsiendigrupi ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendigrupi. Suurem murdude esinemissagedus oli pioglitasoni saanud naistel (2,6%), võrreldes võrdlusravimiga (1,7%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

3,5 aastat kestnud PRO-aktiivses uuringus esines pioglitasoniga ravitud naispatsientidel murde

sagedusega 44/780 (5,1%), võrreldes võrdlusravimiga ravitud naispatsientidel esinenud sagedusega 23/905 (2,5%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) ei täheldatud.

⁶Aktiivsetes võrdlevates kontrolluuringutes, kus pioglitasoni anti monoteraapiana, tõusis kehakaal keskmiselt 2-3 kg ühe aasta jooksul. See on sarnane sulfonüüluurea aktiivsele võrdlusgrupile. Kombineeritud uuringutes, kus pioglitasonile lisati metformiini, oli keskmiseks kaalutõusuks 1,5 kg ühe aasta jooksul ning sulfonüüluurea lisamisel 2,8 kg. Uuringu rühmas, kus metformiinile oli lisatud sulfonüüluurea, tõusis kehakaal keskmiselt 1,3 kg ja kui sulfonüüluureale oli lisatud metformiin, langes kehakaal keskmiselt 1,0 kg.

⁷Pioglitasoniga läbiviidud kliinilistes uuringutes esines ALAT aktiivsuse tõusu enam kui kolm korda üle normi ülemise piiri sama palju kui platseebo korral, kuid vähem kui metformiini või sulfonüüluurea kontrollgrupis. Maksaensüümide keskmised väärtused pioglitasonravi korral vähenesid. Müügijärgselt on harva teatatud maksaensüümide aktiivsuse tõusust ja hepatotsellulaarsest funktsioonihäirest. Kuigi väga harva on teatatud letaalsest lõppest, pole põhjuslikku seost avastatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kliinilistes uuringutes on patsiendid võtnud pioglitasoni suuremates annustes kui soovitatav maksimaalannus 45 mg ööpäevas. Maksimaalne teadaolev annus on olnud 120 mg ööpäevas nelja päeva jooksul, millele järgnes annuse 180 mg ööpäevas manustamine seitsme päeva jooksul, ning sellega ei kaasnud mingeid kliinilisi sümptomeid.

Sulfonüüluurea või insuliiniga kombinatsioonis võib esineda hüpoglükeemiat.

Ravi

Üleannustamise puhul tuleb rakendada sümptomaatilisi ja üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeediravimid, suukaudsed veresuhkru taset alandavad ravimid, v.a insuliin; ATC-kood: A10BG03.

Toimemehhanism

Pioglitasoni toime tulemuseks on insuliiniresistentsuse vähenemine. Pioglitason näib toimivat rakutuuma spetsiifiliste retseptorite (peroksisoomi proliferatsiooni aktiveerivate gammaretseptorite) aktivatsiooni kaudu, mille tagajärjel tõusis loomadel maksa-, rasva- ja skeletilihaskude insuliinitundlikkus. On tõestatud, et pioglitasonravi vähendab glükoosi väljastamist maksast ning suurendab insuliiniresistentsuse korral glükoosi perifeerset jaotumist.

Farmakodünaamilised toimed

II. tüüpi diabeediga patsientidel paraneb glükeemiline kontroll nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Glükeemilise kontrolli paranemisega kaasneb insuliini kontsentratsioonide vähenemine plasmas nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pioglitasoni ja gliklasiidi monoteraapiat võrdlevat kliinilist uuringut pikendati kahe aastani,

määramaks ravi ebaõnnestumiseni kuluvat aega (selle näitajaks oli $HbA1c \geq 8,0\%$ pärast esimest kuut ravikuud). Kaplani-Meieri analüüs näitas, et gliklasiidiga ebaõnnestub ravi varem kui pioglitagooniga. Kahe aasta pärast püsis glükeemiline kontroll (näitajaks oli $HbA1c < 8,0\%$) 69%-l pioglitagooniga ravitud ja 50%-l gliklasiidiga ravitud patsientidest. 2-aastases uuringus, milles võrreldi pioglitasooni ja gliklasiidi, lisatuna metformiinile, oli glükeemiline kontroll, mida mõõdeti $HbA1c$ keskmise muutusena algväärtusest, ühe aasta pärast mõlema ravigrupi puhul samasugune. $HbA1c$ halvenemise kiirus teisel aastal oli pioglitasooni korral väiksem kui gliklasiidiga.

Platseebo kontrollitud uuringus, randomiseeriti ebaadekvaatse glükeemilise kontrolliga patsiendid hoolimata kolme kuulisest insuliini optimeerimisest pioglitasooni või platseebo grupele 12 kuuks. Pioglitasooni saanud patsientidel oli keskmine $HbA1c$ vähenemine 0,45%, võrreldes nendega, kes jätkasid ainult insuliiniga ning insuliini annuse vähenemine pioglitagooniga ravitud gruppis.

HOMA analüüs näitab, et pioglitasoon parandab beetarakkude funktsiooni ning tõstab insuliinitundlikkust. Kaheaastased kliinilised uuringud on tõestanud selle toime püsimist.

Üheaastastes kliinilistes uuringutes kutsus pioglitasoon järjekindlalt esile albumiini/kreatiini suhte statistiliselt olulise vähenemise, võrreldes ravieelsega.

Pioglitasooni toimet (45 mg monoterapia võrdlus platseeboga) uuriti 18-nädalases väikeses uuringus II tüüpi diabeedihäigetel. Pioglitasooni seostati olulise kehakaalu tõusuga. Vistseraalne rasv vähenes oluliselt, samal ajal kui kõhuvälise rasvkoe hulk tõusis. Pioglitasooni poolt keharasvade jaotumisele avaldatava toimega kaasneb insuliinitundlikkuse paranemine. Enamustes kliinilistes uuringutes vähenes plasma üldine triglütseriidide ja vabade rasvhapete tase ning tõusis HDL-kolesterooli tase, võrreldes platseeboga, ning LDL-kolesterooli taseme märkimisväärsed muutused olid väikesed kuid kliiniliselt vähetähtsad.

Kuni kaheaastase kestusega kliinilistes uuringutes vähendas pioglitasoon plasma üldist triglütseriidide ja vabade rasvhapete taset ning suurendas HDL-kolesterooli taset olulisemal määral kui platseebo, metformiin või gliklasiid. Pioglitasoon ei põhjustanud LDL-kolesterooli taseme statistiliselt olulist tõusu, võrreldes platseeboga, kuid metformiini ja gliklasiidiga täheldati selle langust. 20-nädalase kestusega uuringus täheldati, et pioglitasoon vähendab triglütseriidide taset tühja kõhu seisundis ning ka söömisjärgset hüpertriglütserideemiat, kuna toimib nii imendunud kui maksas sünteesitud triglütseriididele. Need toimed ei olenenud pioglitasooni toimest veresuhkru tasemele ning erinesid statistiliselt olulisel määral glibenklamiidi toimetest.

PRO aktiivses kardiovaskulaarses kaugtulemusi hindavas uuringus randomiseeriti 5238 diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega patsienti lisaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aastaks pioglitasooni grupele või platseebo grupele. Uuringus osalenute keskmine vanus oli 62 aastat ja keskmiselt oli neil diabeet olnud 9,5 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest said insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Väljavalitud patsientidel pidi olema olnud üks või rohkem järgmistest seisunditest: müokardi infarkt, insult, perkutaanne südame interventsioon või pärgarteri *bypass* operatsioon, akuutne koronaarsündroom, koronaartõbi või perifeerne arteri obstruktsioon. Ligi pooltel patsientidest oli eelnevalt olnud müokardi infarkt ja umbes 20% oli olnud insult. Ligikaudu pooltel populatsioonist oli anamneesis vähemalt kaks kardiovaskulaarset haigestumist. Peaaegu kõik osalenutest (95%) said kardiovaskulaarseid ravimpreparaate (beetablokaatoreid, AKE inhibiitoreid, angiotensiini II inhibiitoreid, kaltsiumi kanali blokaatoreid, nitraate, diureetikume, aspiriini, statiine, fibraate).

Kuigi uuringu käigus ei leitud suurema, mittefataalse müokardi infarkti, insuldi, akuutse koronaarsündroomi, jala amputeerimise, südame revaskularisatsiooni, jala revaskularisatsiooni esinemise ühtset põhjust, näitavad tulemused, et pioglitasooni kasutamisel ei esine pikaajalisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Siiski suurenes tursete, kaalutõusu ja südamepuudulikkuse esinemise risk. Suurema juhtude tõusu südamepuudulikkuse tõttu ei vaadeldud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama pioglitagooniga läbi viidud uuringute tulemusi kõigi II tüüpi

diabeediga laste alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub pioglitason kiiresti, muutumatul kujul pioglitasoni maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavuvad tavaliselt 2 tundi pärast manustamist. Annustega 2-60 mg täheldati kontsentratsioonide proportsionaalset tõusu. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 4-7 päeva pärast. Pidev kasutamine ei põhjusta ühendi ega tema metaboliitide kumulatsiooni. Imendumine ei sõltu söögiaegadest. Absoluutne biosaadavus on üle 80%.

Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala inimesel on 0,25 l/kg.
Pioglitason ja kõik aktiivsed metaboliidid on väga tugevalt seotud plasmavalkudega (> 99%).

Biotransformatsioon

Pioglitason teeb läbi ulatusliku metabolismi maksas, kus alifaatsed metüleenrühmad hüdroksüülitakse. See toimub eelkõige tsütokroom P450 2C8 abil, kuigi vähemal määral osalevad teised alatüübid. Kuuest teadaolevast metaboliidist kolm on aktiivsed (M-II, M-III, M-IV). Kui arvesse võtta aktiivsus, kontsentratsioonid ja valgusiduvus, siis pioglitason ja metaboliit M-III on võrdselt efektiivsed. M-IV on samadest parameetritest lähtudes kolm korda efektiivsem kui pioglitason, kuid M-II suhteline efektiivsus on minimaalne.

In vitro uuringud ei ole andnud tõestust, et pioglitason inhibeeriks ükskõik millist tsütokroom P450 alatüüpi. Inimesel ei esine mingit peamiste indutseeritavate P450 isoensüümide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induksiooni.

Koostoimeuuringud on näidanud, et pioglitasonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) või rifampitsiini (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) samaaegne manustamine vastavalt suurendab või vähendab pioglitasoni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud pioglitasoni manustamist inimesele avastati radioaktiivsus põhiliselt väljaheites (55%) ja vähemal määral uriinis (45%). Loomadel leidub ainult väike kogus muutumatut pioglitasoni uriinis või väljaheites. Muutumatul kujul pioglitasoni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on inimesel 5-6 tundi ning tema aktiivsetel metaboliitidel 16-23 tundi.

Eakamad patsiendid

Tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetika on üle 65-aastastel patsientidel ja noortel sarnane.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel esineb madalam pioglitasoni ja tema metaboliitide kontsentratsioon plasmas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid esialgse aine kliirens pärast suukaudset manustamist on ühesugune. Seega vaba (sidumata) pioglitasoni kontsentratsioon on muutumatu.

Maksakahjustus

Pioglitasoni kogu kontsentratsioon plasmas ei ole muutunud, kuid jaotusruumala on suurenenud.

Seetõttu on kliirens vähenenud, millega kaasneb sidumata pioglitasooni fraktsiooni tõus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes täheldati hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel pärast korduvat manustamist plasma ruumala suurenemist, millega kaasnes hemodilatsioon, aneemia ja südamelihase mööduv ekstsentriline hüpertroofia. Peale selle tuvastati rasvade suurenenud ladestumist ja infiltraate. Neid leide täheldati erinevatel liikidel selliste kontsentratsioonide korral, mis ületasid kuni neljakordselt kliinilised kontsentratsioonid. Pioglitasooni loomuringutes ilmnis loote kasvu pidurdumine. See oli omistatav pioglitasooni omadusele vähendada emal raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ning insuliinresistentsuse tõusu, mistõttu loote kasvuks vajalike metabolismiproduktide hulk väheneb.

Ulatuslikus *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringute seerias ei avastatud pioglitasoonil genotoksilist toimet. Pioglitasooniga kuni 2 aastat ravitud rottidel esines sagedamini põieepiteeli hüperplaasiat (isastel ja emastel) ja põietuumorit (isastel).

Kuseteede kivide tekkimine ja olemasolu koos hilisema ärrituse ja hüperplaasiaga postuleeriti täheldatud tumorigeense toime mehaaniliseks aluseks isastel rottidel. 24 kuu pikkune mehhaaniline uuring isastel rottidel näitas, et pioglitasooni manustamine põhjustas põie hüperplastiliste muutuste esinemissageduse tõusu. Dieedi happelisemaks muutmine vähendas oluliselt tuumorite esinemissagedust, kuid ei kaotanud nende esinemist täielikult. Mikrokristallide olemasolu halvendas hüperplastilist reaktsiooni, kuid seda ei peetud hüperplastiliste muutuste peamiseks põhjuseks. Isaste rottide tumorigeensete leidude tähtsust inimestele ei saa välistada.

Kummastki soost hiirtel ei täheldatud tumorigeenset toimet. Kuni 12 kuud pioglitasooniga ravitud koertel ega ahvidel ei täheldatud kusepõie hüperplaasiat.

Ravi kahe teise tiasolidiindiooniga suurendas käärsoole tuumorite esinemissagedust perekondlikult esineva adenomatoosse polüpoosiga (PAP) loomudel is. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Keskkonnariski hindamine: pioglitasooni kliiniline kasutamine ei avalda mõju keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Hüdroksüpropüültselluloos (E463)
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat (E572)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakendid (OPA/Al/PVC-Al foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 90 ja 98 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

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

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

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

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.Märts 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa saamisel ei ole vaja esitada asjaomase ravimi perioodilist ohutusaruannet. Müügiloa hoidja peab esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid juhul, kui ravim on lisatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetellu.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab õppematerjalid, mis on suunatud kõikidele arstidele, kes eeldatavasti kirjutavad/kasutavad pioglitasooni. Enne ravijuhendi levitamist igas liikmesriigis, peab müügiloa hoidja kooskõlastama rahvusliku pädeva asutusega õppematerjali sisu ja formaadi koos kommunikatsiooniplaaniga.

- Selle õppematerjali eesmärk on tugevdada teadlikkust olulistest tuvastatud riskidest põievähi ja südamepuudulikkuse kohta ja üldisi soovitusi kavatsusega optimeerida kasu/riski suhet patsiendi tasandil.
- Arsti õppematerjal peaks sisaldama: ravimiomaduste kokkuvõtet, pakendi infolehte ja ravijuhist.

Ravijuhis peab rõhutama järgmist:

- Patsiendi valikukriteeriumis, et pioglitasooni ei tohiks kasutada esmavaliku ravimina ja tuleks rõhutada vajadust regulaarselt läbi vaadata ravivastuse säilumine.
- Põievähi risk ja asjakohased riski minimeerimise nõuanded.
- Südamepuudulikkuse risk ja asjakohased riski minimeerimise nõuanded.
- Ettevaatus kasutamisel vanemaealistel vanusega seotud riskide tõttu (eriti põievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Paglitaz 15 mg tabletid

Pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainfot vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

14 tabletti

28 tabletti

30 tabletti

56 tabletti

60 tabletti

90 tabletti

98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Paglitaz 15 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paglitaz 15 mg tabletid

Pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Paglitaz 30 mg tabletid

Pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainfot vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
56 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Paglitaz 30 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paglitaz 30 mg tabletid

Pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Paglitaz 45 mg tabletid

Pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 45 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainfot vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
56 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Paglitaz 45 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paglitaz 45 mg tabletid

Pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Paglitaz 15 mg tabletid

Pioglitason

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Paglitaz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Paglitaz'i kasutamist
3. Kuidas Paglitaz'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Paglitaz'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Paglitaz ja milleks seda kasutatakse

Paglitaz sisaldab pioglitasoni. See on suhkurtõvevastane ravim, mida kasutatakse II tüüpi (insuliinsõltumatu) suhkurtõve raviks, kui metformiin ei sobi või ei toimi enam tõhusalt. See suhkurtõve vorm avaldub tavaliselt täiskasvanueas.

Paglitaz aitab reguleerida veresuhkru taset II tüüpi suhkurtõve puhul, aidates organismil paremini ära kasutada toodetavat insuliini. Teie arst kontrollib, kas Paglitaz toimib 3 kuni 6 kuud pärast selle kasutama hakkamist.

Paglitaz'i võib kasutada iseseisvalt patsientidel, kes ei saa metformiini kasutada ja juhtudel kus dieedi ja füüsilise koormusega ei suudeta enam veresuhkru taset kontrolli all hoida või lisada teistele ravimitele (nagu metformiin, sulfonüüluurea või insuliin), mis ei suuda enam piisavalt kontrollida veresuhkru taset.

2. Mida on vaja teada enne Paglitazi kasutamist

Ärge kasutage Paglitaz'i

- kui olete pioglitasoni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui esineb või on olnud südamepuudulikkus.
- kui teil esineb maksahaigus.
- Kui teil on olnud diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tüsistus, mis põhjustab kiiret kaalukaotust, iiveldust ja oksendamist).
- kui teil on või on kunagi olnud põievähk.
- kui teie uriinis on verd, mida teie arst ei ole kontrollinud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Paglitazi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb vedelikupeetus (vedeliku retentsioon) või südamepuudulikkus, eriti kui olete üle 75-aastane. Kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid, mis ka võivad põhjustada vedelikupeetust ja turseid, peate seda samuti oma arstile ütlema.
- kui teil on spetsiaalset tüüpi diabeetiline silmahaigus, makulaarne ödeem (silma tagaosa turse).
- kui teil on munasarjatsüst (polütsüstiliste munasarjade sündroom). Kui te võtate Paglitaz'i, võib

- teil esineda ovulatsioon, mis suurendab rasestumise võimalust. Kui see kehtib teie kohta, kasutage sobivat rasestumisvastast vahendit, et vältida soovimatut rasestumist.
- kui teil esineb maksa- või südamehäireid. Enne Paglitaz'i tarvitamise alustamist võetakse teilt vereproov, et kontrollida teie maksafunktsiooni. Seda uuringut võidakse teatud ajavahemike järel korrata. Mõnedel pikaajalise II tüüpi diabeediga ja südamehaigusega või eelnevalt esinenud insuldiga patsientidel, keda raviti Paglitaz'i ja insuliiniga, tekkis südamepuudulikkus. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid, nagu ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetused (turse).

Kui te võtate Paglitaz'i koos teiste diabeediravimitega, on tõenäolisem, et teie veresuhkru tase võib langeda alla normaalse taseme (hüpoglükeemia).

Teil võib samuti tekkida vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia).

Luumurrud

Luumurdude arvu tõusu täheldati pioglitasooni võtvatel patsientidel, eriti naistel. Teie arst arvestab sellega teie diabeedi ravi ajal.

Lapsed ja noorukid

Ei ole soovitatav kasutada alla 18-aasta vanustel lastel.

Muud ravimid ja Paglitaz

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Reeglina te võite jätkata teiste ravimite kasutamist samal ajal, kui kasutate Paglitaz'i. Siiski võivad teatud ravimid tõenäolisemalt mõjutada veresuhkru taset teie veres:

- gemfibrosiil (kasutatakse kolesterooli alandamiseks)
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks)

Informeerige oma arsti, kui te kasutate mõnda neist. Teie veresuhkrut kontrollitakse ning teie Paglitaz'i annust võidakse muuta.

Paglitaz koos toidu ja joogiga

Te võite tablette võtta söögiga või ilma söögita. Tabletid tuleb sisse võtta klaasitäie veega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst soovib teil ravi lõpetada.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Pioglitasoon ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet, kuid olge ettevaatlik, kui teil esineb nägemishäire.

Paglitaz sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne Paglitaz'i võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Paglitazi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke üks tablett üks kord ööpäevas. Vajadusel soovib arst teile teistsugust annust. Kui teile tundub, et Paglitaz'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile.

Kui Paglitaz'i võtta koos teiste suhkurtõve ravimitega (nagu insuliin, kloorpropamiid, glibenklamiid,

glüklaasid, tolbutamiid), ütleb teie arst, kui te vajate väiksemaid annuseid.

Võttes Paglitaz tablette, palub teie arst teil regulaarsete intervallide tagant anda vereanalüüsi. See on vajalik selleks, et kontrollida maksafunktsiooni.

Juhul kui te järgite suhkruhaigetele mõeldud dieeti, siis tuleb seda jätkata ka Paglitaz'i võtmise ajal. Regulaarselt oleks vaja kontrollida teie kehakaalu. Kehakaalu tõusust informeerige oma arsti.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Ei ole soovitatav kasutada alla 18-aasta vanustel lastel.

Kui te kasutate Paglitaz'i rohkem kui ette nähtud

Informeerige oma arsti või apteekrit koheselt, kui olete kogemata võtnud liiga palju Paglitaz tablette või kui laps või keegi teine on võtnud teie ravimit. Teie veresuhkru tase võib langeda alla normi ja seda saab tõsta süües suhkrut. Soovitatav on kanda kaasas suhkrutükke, komme, küpsiseid või suhkrut sisaldavat mahla.

Kui te unustate Paglitaz'i kasutada

Püüdke Paglitaz'i tarvitada ettekirjutuse järgi iga päev. Kui üks annus jääb võtmata, jätkake tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Paglitaz'i kasutamise

Paglitaz'i tuleb võtta iga päev, et see korralikult toimiks. Kui te lõpetate Paglitaz'i võtmise, võib teie veresuhkur minna kõrgeks. Rääkige oma arstiga enne ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimded

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eelkõige on patsientidel esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli on Paglitaz'iga samal ajal insuliini kasutanud patsientidel esinenud südamepuudulikkust (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st). Sümptomiteks on ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetuse (turse). Kui Teil esineb ükski nendest sümptomitest, eriti, kui te olete üle 65 aasta vanune, võtke viivitamata arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutanud patsientidel on aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) esinenud põievähki. Nähud ja sümptomid on veri uriinis, valulikkus urineerimisel või äkiline vajadus urineerida. Kui teil esineb mõni neist, rääkige oma arstiga niipea kui võimalik.

Paglitaz'i koos insuliiniga kasutanud patsientidel on väga sageli esinenud ka lokaliseeritud paistetust (turse). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutavad naised on sageli teatanud luumurdudest (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutavad patsiendid on teatanud ka hädasast nägemisest paistetuse (või vedeliku) tõttu silma tagaosas (sagedus pole teada). Kui Teil esineb see sümptom esimest korda, siis rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile. Samuti rääkige võimalikult kiiresti oma arstile, kui see sümptom halveneb.

Pioglitazone KRKA't kasutavad patsiendid on teatanud allergilistest reaktsioonidest (esinemissagedus teadmata). Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, sealhulgas nõgestõbi ja näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi, lõpetage selle ravimi võtmine ja rääkige

sellest oma arstile niipea kui võimalik.

Paglitaz'i kasutanud patsientidel esinenud muud kõrvaltoimed hõlmavad järgmist:

sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede põletikud
- nägemishäire
- kehakaalu tõus
- tuimus

aegajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- põskkoopapõletik
- unetus (insomnia)

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksaensüümide sisalduse suurenemine
- allergilised reaktsioonid

Muud kõrvaltoimed, mis on esinenud Paglitaz'i koos mõne teise diabeediravimiga kasutanud patsientidel, hõlmavad järgmist:

väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- veresuhkru alanemine (hüpoglükeemia)

sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- pearinglus
- liigesvalu
- impotentsus
- seljavalu
- õhupuudus
- punaliblede arvu vähene langus
- kõhupuhitus

aegajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- suhkur uriinis, valgud uriinis
- ensüümide tõus
- peapööritus (vertiigo)
- higistamine
- väsimus
- söögiisu suurenemine

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Paglitaz'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Paglitaz sisaldab

- Toimeaine on pioglitason. Üks tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
- Abiained on laktoosmonohüdraat, hüdroksüpropüülselluloos (E463), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat (E572).

Kuidas Paglitaz välja näeb ja pakendi sisu

Tabletid on valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaldservadega ning ühel küljel on märgistus „15“ (diameeter 7,0 mm).

Saadaval on blisterpakendid 14, 28, 30, 56, 60, 90 ja 98 tabletiga, mis on pakendatud karpidesse

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootjad

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Paglitaz 30 mg tabletid

Pioglitason

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Paglitaz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Paglitaz'i kasutamist
3. Kuidas Paglitaz'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Paglitaz'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Paglitaz ja milleks seda kasutatakse

Paglitaz sisaldab pioglitasoni. See on suhkrutõvevastane ravim, mida kasutatakse II tüüpi (insuliinsõltumatu) suhkrutõve raviks, kui metformiin ei sobi või ei toimi enam tõhusalt. See suhkrutõve vorm avaldub tavaliselt täiskasvanueas.

Paglitaz aitab reguleerida veresuhkru taset II tüüpi suhkrutõve puhul, aidates organismil paremini ära kasutada toodetavat insuliini. Teie arst kontrollib, kas Paglitaz toimib 3 kuni 6 kuud pärast selle kasutama hakkamist.

Paglitaz'i võib kasutada iseseisvalt patsientidel, kes ei saa metformiini kasutada ja juhtudel kus dieedi ja füüsilise koormusega ei suudeta enam veresuhkru taset kontrolli all hoida või lisada teistele ravimitele (nagu metformiin, sulfonüüluurea või insuliin), mis ei suuda enam piisavalt kontrollida veresuhkru taset.

2. Mida on vaja teada enne Paglitazi kasutamist

Ärge kasutage Paglitaz'i

- kui olete pioglitasoni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui esineb või on olnud südamepuudulikkus.
- kui teil esineb maksahaigus.
- Kui teil on olnud diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tüsistus, mis põhjustab kiiret kaalukaotust, iiveldust ja oksendamist).
- kui teil on või on kunagi olnud põievähk.
- kui teie uriinis on verd, mida teie arst ei ole kontrollinud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Paglitazi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb vedelikupeetus (vedeliku retentsioon) või südamepuudulikkus, eriti kui olete üle 75-aastane. Kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid, mis ka võivad põhjustada vedelikupeetust ja turseid, peate seda samuti oma arstile ütlema.
- kui teil on spetsiaalset tüüpi diabeetiline silmahaigus, makulaarne ödeem (silma tagaosa turse).
- kui teil on munasarjatsüst (polütsüstiliste munasarjade sündroom). Kui te võtate Paglitaz'i, võib

- teil esineda ovulatsioon, mis suurendab rasestumise võimalust. Kui see kehtib teie kohta, kasutage sobivat rasestumisvastast vahendit, et vältida soovimatut rasestumist.
- kui teil esineb maksa- või südamehäireid. Enne Paglitaz'i tarvitamise alustamist võetakse teilt vereproov, et kontrollida teie maksafunktsiooni. Seda uuringut võidakse teatud ajavahemike järel korrata. Mõnedel pikaajalise II tüüpi diabeediga ja südamehaigusega või eelnevalt esinenud insuldiga patsientidel, keda raviti Paglitaz'i ja insuliiniga, tekkis südamepuudulikkus. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid, nagu ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetused (turse).

Kui te võtate Paglitaz'i koos teiste diabeediravimitega, on tõenäolisem, et teie veresuhkru tase võib langeda alla normaalse taseme (hüpoglükeemia).

Teil võib samuti tekkida vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia).

Luumurrud

Luumurdude arvu tõusu täheldati pioglitasoni võtvatel patsientidel, eriti naistel. Teie arst arvestab sellega teie diabeedi ravi ajal.

Lapsed ja noorukid

Ei ole soovitatav kasutada alla 18-aasta vanustel lastel.

Muud ravimid ja Paglitaz

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Reeglina te võite jätkata teiste ravimite kasutamist samal ajal, kui kasutate Paglitaz'i. Siiski võivad teatud ravimid tõenäolisemalt mõjutada veresuhkru taset teie veres:

- gemfibrosiil (kasutatakse kolesterooli alandamiseks)
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks)

Informeerige oma arsti, kui te kasutate mõnda neist. Teie veresuhkrut kontrollitakse ning teie Paglitaz'i annust võidakse muuta.

Paglitaz koos toidu ja joogiga

Te võite tablette võtta söögiga või ilma söögita. Tabletid tuleb sisse võtta klaasitäie veega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst soovib teil ravi lõpetada.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Pioglitason ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet, kuid olge ettevaatlik, kui teil esineb nägemishäire.

Paglitaz sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne Paglitaz'i võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Paglitazi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke üks tablett üks kord ööpäevas. Vajadusel soovib arst teile teistsugust annust. Kui teile tundub, et Paglitaz'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile.

Kui Paglitaz'i võtta koos teiste suhkurtõve ravimitega (nagu insuliin, kloorpropamiid, glibenklamiid,

glüklaasid, tolbutamiid), ütleb teie arst, kui te vajate väiksemaid annuseid.

Võttes Paglitaz tablette, palub teie arst teil regulaarsete intervallide tagant anda vereanalüüsi. See on vajalik selleks, et kontrollida maksafunktsiooni.

Juhul kui te järgite suhkruhaigetele mõeldud dieeti, siis tuleb seda jätkata ka Paglitaz'i võtmise ajal. Regulaarselt oleks vaja kontrollida teie kehakaalu. Kehakaalu tõusust informeerige oma arsti.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Ei ole soovitatav kasutada alla 18-aasta vanustel lastel.

Kui te kasutate Paglitaz'i rohkem kui ette nähtud

Informeerige oma arsti või apteekrit koheselt, kui olete kogemata võtnud liiga palju Paglitaz tablette või kui laps või keegi teine on võtnud teie ravimit. Teie veresuhkru tase võib langeda alla normi ja seda saab tõsta süües suhkrut. Soovitatav on kanda kaasas suhkrutükke, komme, küpsiseid või suhkrut sisaldavat mahla.

Kui te unustate Paglitaz'i kasutada

Püüdke Paglitaz'i tarvitada ettekirjutuse järgi iga päev. Kui üks annus jääb võtmata, jätkake tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Paglitaz'i kasutamise

Paglitaz'i tuleb võtta iga päev, et see korralikult toimiks. Kui te lõpetate Paglitaz'i võtmise, võib teie veresuhkur minna kõrgeks. Rääkige oma arstiga enne ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eelkõige on patsientidel esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli on Paglitaz'iga samal ajal insuliini kasutanud patsientidel esinenud südamepuudulikkust (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st). Sümptomiteks on ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetuse (turse). Kui Teil esineb ükski nendest sümptomitest, eriti, kui te olete üle 65 aasta vanune, võtke viivitamata arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutanud patsientidel on aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) esinenud põievähki. Nähud ja sümptomid on veri uriinis, valulikkus urineerimisel või äkiline vajadus urineerida. Kui teil esineb mõni neist, rääkige oma arstiga niipea kui võimalik.

Paglitaz'i koos insuliiniga kasutanud patsientidel on väga sageli esinenud ka lokaliseeritud paistetust (turse). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutavad naised on sageli teatanud luumurdudest (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutavad patsiendid on teatanud ka hädasast nägemisest paistetuse (või vedeliku) tõttu silma tagaosas (sagedus pole teada). Kui Teil esineb see sümptom esimest korda, siis rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile. Samuti rääkige võimalikult kiiresti oma arstile, kui see sümptom halveneb.

Pioglitazone KRKA't kasutavad patsiendid on teatanud allergilistest reaktsioonidest (esinemissagedus teadmata). Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, sealhulgas nõgestõbi ja näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi, lõpetage selle ravimi võtmine ja rääkige

sellest oma arstile niipea kui võimalik.

Paglitaz'i kasutanud patsientidel esinenud muud kõrvaltoimed hõlmavad järgmist:

sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede põletikud
- nägemishäire
- kehakaalu tõus
- tuimus

aegajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- põskkoopapõletik
- unetus (insomnia)

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksaensüümide sisalduse suurenemine
- allergilised reaktsioonid

Muud kõrvaltoimed, mis on esinenud Paglitaz'i koos mõne teise diabeediravimiga kasutanud patsientidel, hõlmavad järgmist:

väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- veresuhkru alanemine (hüpoglükeemia)

sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- pearinglus
- liigesvalu
- impotentsus
- seljavalu
- õhupuudus
- punaliblede arvu vähenemine
- kõhupuhitus

aegajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- suhkur uriinis, valgud uriinis
- ensüümide tõus
- peapööritus (vertiigo)
- higistamine
- väsimus
- söögiisu suurenemine

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Paglitazi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Paglitaz sisaldab

- Toimeaine on pioglitason. Üks tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
- Abiained on laktoosmonohüdraat, hüdroksüpropüültselluloos (E463), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat (E572).

Kuidas Paglitaz välja näeb ja pakendi sisu

30 mg: Tabletid on valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaldservadega (diameeter 8,0 mm).

Saadaval on blisterpakendid 14, 28, 30, 56, 60, 90 ja 98 tabletiga, mis on pakendatud karpidesse

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootjad

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

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

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Paglitaz 45 mg tabletid

Pioglitason

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Paglitaz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Paglitaz'i kasutamist
3. Kuidas Paglitaz'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Paglitaz'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Paglitaz ja milleks seda kasutatakse

Paglitaz sisaldab pioglitasoni. See on suhkurtõvevastane ravim, mida kasutatakse II tüüpi (insuliinsõltumatu) suhkurtõve raviks, kui metformiin ei sobi või ei toimi enam tõhusalt. See suhkurtõve vorm avaldub tavaliselt täiskasvanueas.

Paglitaz aitab reguleerida veresuhkru taset II tüüpi suhkurtõve puhul, aidates organismil paremini ära kasutada toodetavat insuliini. Teie arst kontrollib, kas Paglitaz toimib 3 kuni 6 kuud pärast selle kasutama hakkamist.

Paglitaz'i võib kasutada iseseisvalt patsientidel, kes ei saa metformiini kasutada ja juhtudel kus dieedi ja füüsilise koormusega ei suudeta enam veresuhkru taset kontrolli all hoida või lisada teistele ravimitele (nagu metformiin, sulfonüüluurea või insuliin), mis ei suuda enam piisavalt kontrollida veresuhkru taset.

2. Mida on vaja teada enne Paglitazi kasutamist

Ärge kasutage Paglitaz'i

- kui olete pioglitasoni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui esineb või on olnud südamepuudulikkus.
- kui teil esineb maksahaigus.
- Kui teil on olnud diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tüsistus, mis põhjustab kiiret kaalu kaotust, iiveldust ja oksendamist).
- kui teil on või on kunagi olnud põievähk.
- kui teie uriinis on verd, mida teie arst ei ole kontrollinud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Paglitazi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb vedelikupeetus (vedeliku retentsioon) või südamepuudulikkus, eriti kui olete üle 75-aastane. Kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid, mis ka võivad põhjustada vedelikupeetust ja turseid, peate seda samuti oma arstile ütlema.
- kui teil on spetsiaalset tüüpi diabeetiline silmahaigus, makulaarne ödeem (silma tagaosa turse).
- kui teil on munasarjatsüst (polütsüstiliste munasarjade sündroom). Kui te võtate Paglitaz'i, võib

- teil esineda ovulatsioon, mis suurendab rasestumise võimalust. Kui see kehtib teie kohta, kasutage sobivat rasestumisvastast vahendit, et vältida soovimatut rasestumist.
- kui teil esineb maksa- või südamehäireid. Enne Paglitaz'i tarvitamise alustamist võetakse teilt vereproov, et kontrollida teie maksafunktsiooni. Seda uuringut võidakse teatud ajavahemike järel korrata. Mõnedel pikaajalise II tüüpi diabeediga ja südamehaigusega või eelnevalt esinenud insuldiga patsientidel, keda raviti Paglitaz'i ja insuliiniga, tekkis südamepuudulikkus. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid, nagu ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetused (turse).

Kui te võtate Paglitaz'i koos teiste diabeediravimitega, on tõenäolisem, et teie veresuhkru tase võib langeda alla normaalse taseme (hüpoglükeemia).

Teil võib samuti tekkida vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia).

Luumurrud

Luumurdude arvu tõusu täheldati pioglitasoni võtvatel patsientidel, eriti naistel. Teie arst arvestab sellega teie diabeedi ravi ajal.

Lapsed ja noorukid

Ei ole soovitatav kasutada alla 18-aasta vanustel lastel.

Muud ravimid ja Paglitaz

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Reeglina te võite jätkata teiste ravimite kasutamist samal ajal, kui kasutate Paglitaz'i. Siiski võivad teatud ravimid tõenäolisemalt mõjutada veresuhkru taset teie veres:

- gemfibrosiil (kasutatakse kolesterooli alandamiseks)
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks)

Informeerige oma arsti, kui te kasutate mõnda neist. Teie veresuhkrut kontrollitakse ning teie Paglitaz'i annust võidakse muuta.

Paglitaz koos toidu ja joogiga

Te võite tablette võtta söögiga või ilma söögita. Tabletid tuleb sisse võtta klaasitäie veega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst soovib teil ravi lõpetada.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Pioglitason ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet, kuid olge ettevaatlik, kui teil esineb nägemishäire.

Paglitaz sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne Paglitaz'i võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Paglitazi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke üks tablett üks kord ööpäevas. Vajadusel soovib arst teile teistsugust annust. Kui teile tundub, et Paglitaz'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile.

Kui Paglitaz'i võtta koos teiste suhkrutõve ravimitega (nagu insuliin, kloorpropamiid, glibenklamiid,

glüklaasid, tolbutamiid), ütleb teie arst, kui te vajate väiksemaid annuseid.

Võttes Paglitaz tablette, palub teie arst teil regulaarsete intervallide tagant anda vereanalüüsi. See on vajalik selleks, et kontrollida maksafunktsiooni.

Juhul kui te järgite suhkruhaigetele mõeldud dieeti, siis tuleb seda jätkata ka Paglitaz'i võtmise ajal. Regulaarselt oleks vaja kontrollida teie kehakaalu. Kehakaalu tõusust informeerige oma arsti.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Ei ole soovitatav kasutada alla 18-aasta vanustel lastel.

Kui te kasutate Paglitaz'i rohkem kui ette nähtud

Informeerige oma arsti või apteekrit koheselt, kui olete kogemata võtnud liiga palju Paglitaz tablette või kui laps või keegi teine on võtnud teie ravimit. Teie veresuhkru tase võib langeda alla normi ja seda saab tõsta süües suhkrut. Soovitatav on kanda kaasas suhkrutükke, komme, küpsiseid või suhkrut sisaldavat mahla.

Kui te unustate Paglitaz'i kasutada

Püüdke Paglitaz'i tarvitada ettekirjutuse järgi iga päev. Kui üks annus jääb võtmata, jätkake tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Paglitaz'i kasutamise

Paglitaz'i tuleb võtta iga päev, et see korralikult toimiks. Kui te lõpetate Paglitaz'i võtmise, võib teie veresuhkur minna kõrgeks. Rääkige oma arstiga enne ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimded

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eelkõige on patsientidel esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli on Paglitaz'iga samal ajal insuliini kasutanud patsientidel esinenud südamepuudulikkust (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st). Sümptomiteks on ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetuse (turse). Kui Teil esineb ükski nendest sümptomitest, eriti, kui te olete üle 65 aasta vanune, võtke viivitamata arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutanud patsientidel on aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) esinenud põievähki. Nähud ja sümptomid on veri uriinis, valulikkus urineerimisel või äkiline vajadus urineerida. Kui teil esineb mõni neist, rääkige oma arstiga niipea kui võimalik.

Paglitaz'i koos insuliiniga kasutanud patsientidel on väga sageli esinenud ka lokaliseeritud paistetust (turse). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutavad naised on sageli teatanud luumurdudest (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Paglitaz'i kasutavad patsiendid on teatanud ka hädasast nägemisest paistetuse (või vedeliku) tõttu silma tagaosas (sagedus pole teada). Kui Teil esineb see sümptom esimest korda, siis rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile. Samuti rääkige võimalikult kiiresti oma arstile, kui see sümptom halveneb.

Pioglitazone KRKA't kasutavad patsiendid on teatanud allergilistest reaktsioonidest (esinemissagedus teadmata). Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, sealhulgas nõgestõbi ja näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi, lõpetage selle ravimi võtmine ja rääkige

sellest oma arstile niipea kui võimalik.

Paglitaz'i kasutanud patsientidel esinenud muud kõrvaltoimed hõlmavad järgmist:

sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede põletikud
- nägemishäire
- kehakaalu tõus
- tuimus

aegajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- põskkoopapõletik
- unetus (insomnia)

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksaensüümide sisalduse suurenemine
- allergilised reaktsioonid

Muud kõrvaltoimed, mis on esinenud Paglitaz'i koos mõne teise diabeediravimiga kasutanud patsientidel, hõlmavad järgmist:

väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- veresuhkru alanemine (hüpoglükeemia)

sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- pearinglus
- liigesvalu
- impotentsus
- seljavalu
- õhupuudus
- punaliblede arvu vähenemine
- kõhupuhitus

aegajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- suhkur uriinis, valgud uriinis
- ensüümide tõus
- peapööritus (vertiigo)
- higistamine
- väsimus
- söögiisu suurenemine

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Paglitazi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Paglitaz sisaldab

- Toimeaine on pioglitason. Üks tablett sisaldab 45 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
- Abiained on laktoosmonohüdraat, hüdroksüpropüültselluloos (E463), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat (E572).

Kuidas Paglitaz välja näeb ja pakendi sisu

Tabletid on valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaldservadega ning ühel küljel on märgistus „45“ (diameeter 10,0 mm).

Saadaval on blisterpakendid 14, 28, 30, 56, 60, 90 ja 98 tabletiga, mis on pakendatud karpidesse

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootjad

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.