

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paglitaz 15 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 88,83 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra baltos ar beveik baltos, apvalios, nuožulniais kraštais, vienoje tabletės pusėje yra įspaudas „15“, tabletės skersmuo 7,0 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaip nurodyta žemiau, pioglitazonas yra antro ar trečio pasirinkimo vaistas gydant II tipo cukrinį diabetą:

monoterapija

- suaugusių pacientų (ypač turinčių antsvorio) tuo atveju, jeigu gydymas dieta ir fiziniais pratimais yra nepakankamai veiksmingas ir jeigu dėl kontraindikacijų ar netoleravimo jų negalima gydyti metforminu.

terapija dviem geriamaisiais preparatais, t. y. kartu su

- metforminu, suaugusių pacientų (ypač turinčių antsvorio) tuo atveju, jeigu gydymo vien didžiausia toleruojama metformino doze metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai
- sulfonilkarbamidų, tik tų suaugusių pacientų, kurie netoleruoja metformino arba kuriems yra jo vartojimo kontraindikacijų, tuo atveju, jeigu monoterapijos didžiausia sulfonilkarbamido doze metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai.

terapija trimis geriamaisiais preparatais, t. y. kartu su

- metforminu ir sulfonilkarbamidų, suaugusių pacientų (ypač turinčių antsvorio) tuo atveju, jeigu gydymo dviem geriamaisiais preparatais metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai.
- Be to, pioglitazono ir insulino deriniu galima gydyti II tipo cukriniu diabetu sergančius suaugusius pacientus, kuriems insulinas gliukozės kiekį kraujyje kontroliuoja nepakankamai ir kurie metformino netoleruoja arba jis jiems kontraindikuotinas (žr. 4.4 skyrių).

Praėjus 3–6 mėn. nuo gydymo pioglitazonu pradžios, reikia įvertinti gydymo efektyvumą (pvz., nustatyti, kiek sumažėjo HbA_{1c} rodiklis). Pacientams, kurių atsakas į gydymą yra nepakankamas, pioglitazono vartojimą reikia nutraukti. Atsižvelgiant į galimą ilgalaikio gydymo pioglitazonu riziką, vaistinio preparato išrašantis gydytojas tolesniais įprastiniais tyrimais turi patvirtinti palankaus

pioglitazono poveikio išlikimą (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pioglitazono pradinė dozė yra 15 mg ar 30 mg kartą per parą. Ją laipsniškai galima didinti iki 45 mg ir gerti kartą per parą.

Pioglitazoną derinant su insulinu, pradėjus gydyti pioglitazonu, vartotos insulino dozės keisti nereikia. Jeigu pasireiškia hipoglikemija, insulino dozę reikia mažinti.

Specialios populiacijos

Vyresnio amžiaus žmonės

Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Gydytojas gydymą turi pradėti mažiausia rekomenduojama doze, kurią reikia didinti palaipsniui, ypač jei pioglitazonas derinamas su insulinu (žr. 4.4 skyrių *Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas*).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas > 4 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Nėra informacijos apie vaistinio preparato poveikį dializuojamiems pacientams, todėl jų pioglitazonu gydyti negalima.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, pioglitazono vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Pediatrinė populiacija

Pioglitazono saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pioglitazono tabletės geriamos vieną kartą per parą valgio metu ar kitu laiku. Tabletes nurykite užgerdami stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

Pioglitazono draudžiama vartoti, jeigu:

- padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai,
- yra arba anksčiau buvo širdies nepakankamumas (NYHA I – IV klasės),
- sutrikusi kepenų funkcija,
- yra diabetinė ketoacidozė,
- yra arba anksčiau buvo šlapimo pūslės vėžys,
- neiširta makroskopinė hematurija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Vartojant pioglitazoną, organizme gali susilaikyti skysčiai, dėl to gali pasunkėti ar prasidėti širdies nepakankamumas. Pacientus, kuriems yra bent vienas stazinio širdies nepakankamumo išsivystymo rizikos veiksnys (buvęs miokardo infarktas ar išreikšta koronarinė širdies liga, ar senyvo amžiaus

pacientas), reikia pradėti gydyti mažiausia rekomenduojama doze, kurią reikia didinti palaipsniui. Būtina sekti, ar pacientams, ypač tiems, kurių sumažėjęs širdies rezervas, neatsiranda širdies nepakankamumo simptomų ir požymių ar edemų ir ar nedidėja kūno svoris. Buvo pranešta apie po vaisto patekimo į rinką įvykusius pacientų, gydomų pioglitazonu ir insulinu arba sirgusių širdies nepakankamumu, širdies nepakankamumo atvejus. Gydomi pioglitazonu ir insulino deriniu, reikia sekti, ar neatsiranda širdies nepakankamumo požymių ar edema ir ar nedidėja kūno svoris. Kadangi gydymas insulinu ir pioglitazonu yra susijęs su skysčių susilaikymu organizme, todėl, šių medikamentų vartojant kartu, gali padidėti edemos rizika. Po vaisto patekimo į rinką taip pat buvo gauta pranešimų apie pacientų, kartu vartojusių pioglitazono ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, įskaitant COX-2 inhibitorius, periferinės edemos ir širdies nepakankamumo atvejus. Pablogėjus širdies būklei, pioglitazono vartojimą reikia nutraukti.

Buvo atliktas tyrimas, norint nustatyti gydymo pioglitazonu pasekmes kardiovaskulinei sistemai, kuriame dalyvavo II tipo cukriniu diabetu sergantys jaunesni negu 75 metų pacientai, kurie prieš pradedant gydyti sirgo sunkia arterijų liga. Tiriamiesiems jau taikomas gydymas antidiabetiniais bei širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančiais medikamentais buvo papildytas pioglitazonu ir taip jie toliau buvo gydomi ne ilgiau kaip 3,5 metų. Tyrimo rezultatai rodo, jog tokio gydymo metu dažniau pasireiškė širdies nepakankamumas, tačiau dėl jo mirštamumas nepadidėjo.

Vyresnio amžiaus žmonės

Derinys su insulinu senyvo amžiaus pacientams, dėl padidėjusios sunkios širdies nepakankamumo rizikos, turi būti vartojamas atsargiai.

Atsižvelgiant į su amžiumi susijusią riziką (ypač šlapimo pūslės vėžį, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumą), gydomi senyvo amžiaus pacientus, reikia atidžiai apsvarstyti naudos ir rizikos santykį tiek prieš, tiek gydymo metu.

Šlapimo pūslės vėžys

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, pioglitazonu gydytiems pacientams šlapimo pūslės vėžio dažnis buvo didesnis (19 atvejų 12506 pacientams; 0,15%) negu kontrolinės grupės pacientams (7 atvejai 10212 pacientams; 0,07%), rizikos santykis – 2,64 (95% PI: 1,11–6,31; P=0,029). Atmetus pacientus, kuriems šlapimo pūslės vėžio diagnozės metu tiriamojo vaistinio preparato ekspozicijos trukmė buvo trumpesnė negu vieneri metai, pioglitazonu gydytiems pacientams buvo diagnozuoti 7 šlapimo pūslės vėžio atvejai (0,06%), o kontrolinės grupės pacientams – 2 atvejai (0,02%). Epidemiologinių tyrimų duomenys taip pat rodo mažą šlapimo pūslės vėžio rizikos padidėjimą pioglitazonu gydomiems sergantiesiems cukriniu diabetu, ypač tiems, kurie juo buvo gydomi ilgai arba didžiausia kumuliacine doze. Negalima atmesti ir galimos trumpalaikio gydymo pioglitazonu rizikos.

Šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksniai turi būti įvertinti prieš pradedant gydymą pioglitazonu (rizika apima amžių, rūkymo istoriją, tam tikrų profesinių ar chemoterapijos medžiagų poveikį, pvz., ciklofosfamido arba ankstesnio dubens srities spindulinio gydymo). Bet kokia makroskopinė hematurija turi būti ištirta prieš pradedant gydymą pioglitazonu.

Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu gydymo metu atsiranda makroskopinė hematurija ar kiti simptomai, tokie kaip dizurija arba staigus noras šlapintis.

Kepenų funkcijos sekimas

Po to, kai vaistas pateko į rinką, gauta pavienių pranešimų apie kepenų ląstelių funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių). Todėl pioglitazoną vartojantiems pacientams rekomenduojama periodiškai nustatinėti kepenų fermentų kiekį. Jį būtina nustatyti visiems pacientams prieš pradedant gydyti pioglitazonu. Jeigu kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALAT > 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą) arba jeigu yra kitokių kepenų ligos požymių, pioglitazonu pradėti gydyti negalima.

Pradėjus gydyti pioglitazonu, rekomenduojama periodiškai nuolat stebėti kepenų fermentų kieki, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Jeigu vartojant pioglitazono, nustatoma, jog ALAT koncentracija yra 3 kartus didesnė už viršutinę normos ribą, tyrimą reikia kuo greičiau atlikti iš naujo. Jeigu ALAT kiekis išlieka daugiau kaip 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymą reikia nutraukti. Jeigu pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimui būdingų simptomų (nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (ar) šlapimo patamsėjimas), reikia nustatyti kepenų fermentų kieki. Ar laukiant tyrimo rezultatų gydymą tęsti, sprendžiama atsižvelgiant į paciento būklę. Pasireiškus gelta, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Kūno svorio didėjimas

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad pioglitazono vartojantiems pacientams priklausomai nuo dozės dydžio didėja kūno svoris. Tai gali būti dėl riebalų sankaupos arba kartais gali būti susijęs su skysčių susilaikymu organizme. Kai kuriais atvejais kūno svorio didėjimas gali būti širdies nepakankamumo simptomas, todėl jį reikia atidžiai sekti. Sudedamoji diabeto gydymo dalis yra dieta. Pacientus būtina įspėti, kad jie laikytųsi kalorijas reguliuojančios dietos.

Kraujas

Pioglitazonu gydomiems pacientams šiek tiek sumažėjo vidutinis hemoglobino kiekis (4% santykinis sumažėjimas) ir hematokrito rodmuo (4,1% santykinis sumažėjimas), atitinkantys kraujo praskiedimą. Lyginamųjų pioglitazono klinikinių tyrimų metu panašių pokyčių atsirado ir vartojantiems metformino (santykinis hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas buvo atitinkamai 3–4% ir 3,6–4,1%), o mažesnių pokyčių - vartojantiems sulfonilkarbamido ar insulino (santykinis hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas buvo atitinkamai 1–2% ir 1–3,2%).

Hipoglikemija

Dėl jautrumo insulinui padidėjimo, pacientams, kurie terapijos dviem arba trimis geriamaisiais preparatais metu pioglitazono vartoja kartu su sulfonilkarbamidu arba kurie terapijos dviem preparatais metu pioglitazono vartoja kartu su insulinu, gali grėsti nuo dozės dydžio priklausoma hipoglikemija, todėl gali reikėti mažinti sulfonilkarbamido arba insulino dozę.

Akies sutrikimai

Tiazolidindionais, įskaitant pioglitazoną, gydant po to, kai jie pateko į rinką, buvo diabeto sukeltos tinklainės dėmės edemos ir su tuo susijusio regos aštrumo sumažėjimu, pasireiškimo arba pasunkėjimo atvejų. Daugumai tokių pacientų pasireiškė ir periferinė edema. Ar tarp pioglitazono vartojimo ir tinklainės dėmės edemos tiesioginis ryšys yra, ar ne, neaišku, tačiau pacientui informavus apie regos aštrumo sumažėjimą, gydytojai turi pagalvoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę ir pasiūsti pacientą oftalmologiniam ištyrimui.

Kitos

Bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reakcijų, įvykusių dvigubai aklu būdu atlikto atsitiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau negu 8100 pioglitazonu ir 7400 lyginamuoju vaistiniu preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, metu, analizė rodo kaulų lūžio dažnio padidėjimą moterims.

Iš pioglitazonu gydytų moterų kaulų lūžis įvyko 2,6% iš vartojusių lyginamojo preparato 1,7%. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3% ir 1,5%).

100 moterų, vartojusių pioglitazono, per metus kaulų lūžių dažnis buvo 1,9, 100 moterų, vartojusių lyginamojo preparato, - 1,1. Remiantis šiais duomenimis, kaulų lūžio rizikos perviršis 100 pioglitazono vartojusių moterų per metus yra 0,8 atvejai.

3,5 metų trukmės tyrimo PROactive, kuriuo buvo nustatinėjama kardiovaskulinė rizika, metu

pioglitazonu gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo 44/870 (5,1%; 1 lūžis 100 pacienčių per metus), vartojusioms lyginamojo preparato 23/905 (2,5%; 0,5 lūžio 100 pacienčių per metus). Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7% ir 2,1%).

Kai kurie epidemiologiniai tyrimai parodė panašiai padidėjusią kaulų lūžio riziką tiek vyrams, tiek moterims.

Ilgalaikio pacientų gydymo pioglitazonu metu kaulų lūžio riziką reikia turėti omenyje.

Dėl sustiprėjusio insulino poveikio pioglitazonu gydomoms pacientėms, kurioms yra policistinės kiaušidės sindromas, gali atsinaujinti ovuliacija. Šioms pacientėms gali atsirasti pastojimo galimybė. Tokias moteris apie tokį pavojų reikia įspėti ir tuo atveju, jei pacientė nori pastoti ar pastoja, gydymą šiuo preparatu reikia nutraukti (žr. 4.6 skyrių).

Kartu su citochromo P 450 2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) arba induktoriais (pvz., rifampicinu) pioglitazonu reikia gydyti atsargiai. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę. Svarstytinas pioglitazono dozės tikslinimas rekomenduojamų dozių ribose arba diabeto gydymo keitimas (žr. 4.5 skyrių).

Paglitaz tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas reikšmingo poveikio digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikai ar farmakodinamikai nedaro. Jis taip pat neveikia kartu vartojamų sulfonilkarbamido darinių farmakokinetikos ar farmakodinamikos. Tyrimų rezultatai rodo, jog žmogaus organizme svarbiausių indukuojamų citochromo P 450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 preparatas neindukuoja. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad medikamentas neslopina citochromo P 450 potipių. Todėl nesitikima sąveikos su šių fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais, pvz., geriamaisiais kontraceptikais, ciklosporinu, kalcio kanalų blokatoriais ar HMG-CoA reduktazės inhibitoriais.

Pastebėta, kad kartu su pioglitazonu vartojant gemfibrozilio (P 450 2C8 inhibitorius), 3 kartus padidėja pioglitazono AUC. Kadangi tokiu atveju gali padažnėti nuo dozės dydžio priklausomi nepageidaujami reiškiniai, todėl kartu su gemfibroziliu vartojamo pioglitazono dozę gali reikėti mažinti. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę (žr. 4.4 skyrių). Pastebėta, kad kartu su pioglitazonu vartojant rifampicino (P 450 2C8 induktorius), 54% sumažėja pioglitazono AUC. Kartu su rifampicinu vartojamo pioglitazono dozę gali reikėti didinti. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamų žmonių tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti nėštumo metu vartojamo preparato saugumą. Tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas lėtina gyvūnų vaisiaus augimą. Manoma, kad to priežastis gali būti ta, kad pioglitazonas mažina vaikingumo laikotarpiu patelėms atsirandančią hiperinsulinemiją ir padidėjusį atsparumą insulinui, todėl augimui būtinų metabolinių medžiagų į vaisių patenka mažiau. Nežinoma, ar šis veikimo būdas svarbus žmonėms, todėl nėščių moterų pioglitazonu gydyti negalima.

Žindymas

Nustatyta, jog pioglitazono patenka į žindančių žiurkių pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną, todėl žindymams pioglitazono vartoti negalima.

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų vaisingumo tyrimų metu poveikio poravimuisi, apvaisinimui ar vaisingumo indeksui nebuvo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pioglitazonas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai, kuriems buvo regėjimo sutrikimų, turi būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, kurios dvigubai aklu būdu atliktų tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams pasireiškė dažniau ($\geq 0,5\%$), negu vartojantiems placebo, ir buvo dažnesnės nei pavieniai atvejai, išvardytos žemiau, remiantis MedDRA priimtais terminais, pagal organų sistemas ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinami šitaip:

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)
- Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
- Labai reti ($< 1/10\ 000$)
- Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos dažnio ir sunkumo mažėjimo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
Infekcijos ir infestacijos					
viršutinių kvėpavimo takų infekcija	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
bronchitas					dažni
sinusitas	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai					
anemija					
Imuninės sistemos sutrikimai					
padidėjęs jautrumas ir alerginės reakcijos ¹	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai					

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
hipoglikemija			nedažni	labai dažni	dažni
apetito padidėjimas			nedažni		
Nervų sistemos sutrikimai					
hipestezija	dažni	dažni	dažni	dažni	Dažni
galvos skausmas		dažni	nedažni		
galvos svaigimas			dažni		
nemiga	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Akių sutrikimai					
regos sutrikimas ²	dažni	dažni	nedažni		
tinklainės dėmės edema ³	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai					
galvos sukimasis			nedažni		
Širdies sutrikimai					
širdies nepakankamumas ⁴					dažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)					
šlapimo pūslės vėžys	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai					
D dusulys					dažni
Virškinimo trakto sutrikimai					
vidurių pūtimas		nedažni	dažni		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai					
prakaitavimas			nedažni		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo					

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
audinio sutrikimai					
kaulų lūžis ⁵	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
artralgija		dažni		dažni	dažni
nugaros skausmas					dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					
hematurija		dažni			
gliukozurija			nedažni		
proteinurija			nedažni		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai					
erekcijos funkcijos sutrikimas		dažni			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai					
edema					labai dažni
nuovargis			nedažni		
Tyrimai					
kūno svorio padidėjimas ⁶	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas kraujyje				dažni	
pieno rūgšties dehidrogenazės kiekio padidėjimas			nedažni		
alaninaminotransferazės padidėjimas ⁷	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

¹ Po vaisto pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas pacientams, vartojusiems pioglitazoną. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioneurozine edema bei dilgėline.

² Regos sutrikimas, priklausantis nuo gliukozės kiekio kraujyje pokyčio ir pasireiškiantis dėl laikino lęšiuko standumo ir refrakcijos indekso pokyčio, pasireiškė daugiausiai gydymo pradžioje, kaip ir vartojant kitokį gliukozės kiekį kraujyje mažinantį gydymą.

³ Vienerių metų kontrolinių klinikinių tyrimų, atliktų dvigubai aklų būdu, metu 6–9% pacientų, gydytų pioglitazonu, pasireiškė edema. Jos dažnis lyginamųjų grupių tiriamiesiems (vartojusiems sulfonilkarbamido arba metformino) buvo 2–5%. Edema paprastai buvo silpna ar vidutinė dėl jos gydymo dažniausiai nutraukti nereikėjo.

⁴ Kontrolinių klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis buvo toks pat, kaip vartojusiems placebo, metformino ar sulfonilkarbamido, tačiau gydymą papildžius insulinu, dažnis padidėjo. Paskemių tyrimo metu pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti sirgo sunkia arterijų liga, gydymą medikamentais, tarp kurių buvo insulinas, papildžius pioglitazonu, sunkus širdies nepakankamumas pasireiškė 1,6% dažniau, negu papildžius placebo. Tačiau dėl to šio tyrimo metu mirštamumas nepadidėjo. Šio tyrimo metu pacientams, vartojusiems pioglitazono ir insulino, didesnis procentas širdies nepakankamumo atvejų buvo stebėtas ≥ 65 metų pacientams palyginti su jaunesniais nei 65 metų (9,7 % palyginti su 4,0 %). Pacientams, vartojusiems insulino be pioglitazono, širdies nepakankamumo dažnis buvo 8,2 % ≥ 65 metų amžiaus palyginti su 4,0 % jaunesniais nei 65 metų. Įdiegus pioglitazoną į rinką, jo vartojantiems pacientams širdies nepakankamumas pasireiškė ir buvo dažnesnis pioglitazono vartojusiems kartu su insulinu arba pacientams, sirgusiems širdies nepakankamumu.

⁵ Atlikta bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reakcijų, įvykusių dvigubai aklų būdu atlikto atsitiktinių imčių kontrolinio (poveikis lygintas su lyginamojo preparato) klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau negu 8100 pioglitazonu ir 7400 lyginamuoju vaistiniu preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, analizė. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo didesnis, atitinkamai (2,6%) ir (1,7%) Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3% ir 1,5%). 3,5 metų trukmės tyrimo PROactive metu pioglitazonu gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo 44/870 (5,1%), vartojusioms lyginamojo preparato - 23/905 (2,5%). Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7% ir 2,1%).

⁶ Kontrolinių klinikinių tyrimų (poveikis lygintas su kitokio veiklaus preparato sukeliama poveikiu) metu vien pioglitazono vartojusių ligonių kūno svoris per metus padidėjo 2–3 kg. Panašiai kūno svoris padidėjo ir lyginamosios grupės pacientų, vartojusių sulfonilkarbamido. Kompleksinio gydymo rezultatai yra tokie: metforminu gydomų ligonių, pradėjusių vartoti pioglitazono, kūno svoris per metus padidėjo vidutiniškai 1,5 kg, sulfonilkarbamidu gydomų ligonių - 2,8 kg. Lyginamųjų grupių tyrimų rezultatai yra tokie: metforminu gydomų pacientų, pradėjusių vartoti sulfonilkarbamido, kūno svoris per metus padidėjo vidutiniškai 1,3 kg, sulfonilkarbamidu gydomų ligonių – sumažėjo vidutiniškai 1 kg.

⁷ Klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams daugiau kaip tris kartus viršijanti viršutinę normos ribą ALAT koncentracija atsirado tiek pat dažnai, kaip vartojantiems placebo, tačiau rečiau negu lyginamųjų grupių pacientams, vartojantiems metformino ar sulfonilkarbamido. Gydant pioglitazonu, vidutinis kepenų fermentų kiekis sumažėjo. Pavieniai kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir kepenų ląstelių disfunkcijos atvejai pastebėti po vaisto patekimo į rinką. Nors labai retai gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius atvejus, tarp jų ir vaisto vartojimo priežastinis ryšys nenustatytas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Klinikinių tyrimų metu kai kurie pacientai vartojo didesnę paros dozę, negu rekomenduojama didžiausia, t. y. 45 mg. Gydytas didžiausia doze, t. y. po 120 mg per parą 4 dienas iš eilės, po to po 180 mg per parą 7 dienas iš eilės, nebuvo susijęs su jokiais simptomais.

Hipoglikemija galima pioglitazono vartojant kartu su sulfonilkarbamidų dariniais ar insulinu.

Priemonės simptomams šalinti

Perdozavus reikia taikyti simptominių ir įprastinį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai diabetui gydyti, gliukozės kiekį kraujyje mažinantys preparatai, išskyrus insuliną, ATC kodas – A10BG03.

Veikimo mechanizmas

Pioglitazonas veikia mažindamas atsparumą insulinui. Manoma, kad jis aktyvina specifinius branduolio receptorių (peroksisomų proliferatoriaus aktyvinamus gama receptorių), todėl didėja gyvūnų kepenų, riebalinių ir skeleto raumenų ląstelių jautrumas insulinui. Nustatyta, kad tuomet, kai yra atsparumas insulinui, pioglitazonas mažina gliukozės išsiskyrimą iš kepenų ir didina gliukozės įsisavinimą periferijoje.

Farmakodinaminis poveikis

2-ojo tipo diabetu sergantiems pacientams pioglitazonas pagerina gliukozės kiekio reguliavimą nevalgius ir po valgio. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas yra susijęs su insulino kiekio sumažėjimu kraujo plazmoje nevalgius ir po valgio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginama monoterapija pioglitazonu ir gliklazidu, buvo pratęstas iki dvejų metų, kad būtų galima įvertinti per kiek laiko gydymas taps neefektyvus (gydymas laikomas neefektyviu, kai po pirmųjų 6 gydymo mėnesių nustatoma $HbA1c \geq 8,0\%$). Kaplan-Meier analizė parodė, kad pacientams, vartojusiems gliklazido lyginant su vartojusiais pioglitazono, gydymas greičiau tapdavo neefektyvus. Glikemijos kontrolė išliko normali ($HbA1c < 8,0\%$) dvejus metus 69% pacientų, vartojusių pioglitazono, lyginant su 50% pacientų, vartojusių gliklazido. Dvejų metų trukmės klinikiniuose tyrimuose, lyginant pioglitazoną su gliklazidu, skiriant juos kaip priedą prie metformino, buvo nustatyta, kad po vienerių metų glikemijos kontrolė, matuojant $HbA1c$ pokytį nuo pradinio lygio, buvo panaši abiejose gydymo grupėse. Antraisiais metais $HbA1c$ rodmens blogėjimo greitis pioglitazono grupėje buvo mažesnis, nei gliklazido.

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu pacientai, kuriems po 3 mėn. optimizuojamojo gydymo insulinu gliukozės kontrolė kraujyje buvo nepakankama, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: viena jų 12 mėn. buvo gydyta pioglitazonu, kita - placebo. Pioglitazonu gydytiems, palyginti su vartojusiais vien insulino, pacientams $HbA1c$ sumažėjo vidutiniškai 0,45% ir jiems reikėjo mažesnės insulino dozės.

HOMA analizė rodo, kad pioglitazonas pagerina beta ląstelių funkciją bei padidina audinių jautrumą insulinui. Tyrimų rezultatai rodo, jog dvejus metus vartojamo preparato poveikis išlieka.

Vienerių metų trukmės klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas pastoviai statistiškai reikšmingai mažina albumino/kreatinino santykį, lyginant su pradiniais dydžiais.

Pioglitazono poveikis 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo tirtas nedidelio 18 savaičių klinikinio tyrimo metu (monoterapija 45 mg pioglitazono doze lyginta su gydymu placebo). Pioglitazono vartojimas buvo susijęs su ženkliai kūno svorio padidėjimu. Vidaus organų riebalų kiekis labai sumažėjo, o ne pilvo riebalų masė padidėjo. Panašus riebalų pasiskirstymo pokytis vartojant pioglitazono buvo lydimas jautrumo insulinui padidėjimo. Daugelio klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, kraujo plazmoje sumažėjo trigliceridų bei laisvųjų riebalų rūgščių kiekis, padidėjo DTL cholesterolio koncentracija ir šiek tiek, tačiau klinikai nereikšmingai, padidėjo MTL cholesterolio kiekis.

Iki 2 metų trukmės klinikiniuose tyrimuose buvo nustatyta, kad pioglitazonas sumažina bendrą plazmos trigliceridų ir laisvųjų riebiųjų rūgščių kiekį bei padidina DTL cholesterolio kiekį, lyginant su placebo, metforminu ar gliklazidu. Pioglitazonas nesukėlė statistiškai reikšmingo MTL cholesterolio kiekio padidėjimo lyginant su placebo, tuo tarpu metforminas ir gliklazidas MTL cholesterolio kiekį sumažino. 20 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas ne tik sumažina trigliceridų kiekį nevalgius, bet ir sumažina hipertrigliceridemiją po valgio, veikdamas tiek absorbuotus, tiek kepenyse sintezuotus trigliceridus. Šis poveikis nepriklauso nuo pioglitazono poveikio glikemijai ir kitaip nei glibenklamido atveju yra statistiškai reikšmingas.

PROactive tyrimu buvo nustatinėtos gydymo pasekmės kardiovaskulinei sistemai. Tyrime dalyvavo 5238 II tipo cukriniu diabetu sergantys ligoniniai, kuriems prieš pradedant gydyti buvo sunki stambųjų kraujagyslių liga. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės tiriamiesiems jau taikomas gydymas nuo diabeto ir kardiovaskulinės sistemos ligos buvo papildytas pioglitazonu, kitos - placebo ir taip buvo gydoma ne ilgiau kaip 3,5 metų. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 62 metai, vidutinė diabeto trukmė - 9,5 metų. Maždaug trečdalis ligonių buvo gydomi insulino ir metformino arba (ir) sulfonilkarmabido dariniu. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami tie pacientai, kurie buvo patyrę vieną ar daugiau iš šių sutrikimų: miokardo infarktas, smegenų insultas, perkutaninė chirurginė širdies procedūra arba širdies vainikinių arterijų šuntavimas, ūminis koronarinis sindromas, koronarinė širdies liga, obstrukcinė periferinių arterijų liga. Beveik pusė tiriamųjų buvo patyrę miokardo infarktą, maždaug 20% - smegenų insultą. Apie pusę tyrime dalyvavusių pacientų turėjo mažiausiai du įtraukimo į tyrimą kardiovaskulinės sistemos kriterijus. Beveik visi (95%) tiriamieji vartojo kardiovaskulinę sistemą veikiančių vaistinių preparatų (beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių, angiotenzino II antagonistų, kalcio kanalų blokatorių, nitratų, diuretikų, acetilsalicilo rūgšties, statinų arba fibratų).

Nors, atsižvelgiant į sudėtinę vertinamąją baigtį, t. y. mirštamumo dėl bet kokių priežasčių, nemirtino miokardo infarkto, smegenų insulto, ūminio koronarinio sindromo, didelės kojos dalies amputacijos, širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos ir kojų kraujagyslių revaskuliarizacijos dažnį, tyrimas nepavyko, tačiau jo rezultatai rodo, kad ilgalaikio pioglitazono vartojimo metu nerimo dėl kardiovaskulinės sistemos kilti neturėtų. Vis dėlto edemos, kūno svorio didėjimo ir širdies nepakankamumo dažnis padidėjo. Mirštamumo dėl širdies nepakankamumo dažnis šio tyrimo metu nepadidėjo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su pioglitazonu visuose II tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų pogrupiuose. Žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas pioglitazonas greitai absorbuojamas, nepakitusio preparato didžiausia koncentracija kraujo plazmoje paprastai atsiranda praėjus 2 val. po vartojimo. Vartojant 2-60 mg dozes, koncentracija kraujo plazmoje didėja proporcingai dozės dydžiui. Pusiausvyrinė koncentracija nusistovi po 4–7 vartojimo dienų. Vartojant kartotines dozes, nei preparato, nei jo metabolitų organizme nesikaupia. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus biologinis prieinamumas yra didesnis kaip 80%.

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad žmogaus organizme preparato pasiskirstymo tūris yra 0,25 l/kg. Daug pioglitazono ir aktyvių jo metabolitų (> 99 %) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

Biotransformacija

Daug pioglitazono metabolizuojama kepenyse hidroksilinant alifatinės metileno grupes. Metabolizmas vyksta daugiausia veikiant citochromo P450 2C8 izofermentams ir mažiau kitiems izofermentams. Trys iš šešių nustatytų metabolitų yra aktyvūs (M-II, M-III, M-IV). Atsižvelgiant į aktyvumą, koncentraciją ir jungimąsi su baltymais, pioglitazono ir M-III metabolito indėlis į veiksmingumą yra vienodas. Atsižvelgiant į tuos pačius kriterijus, M-IV metabolito veiksmingumas yra maždaug 3 kartus mažesnis už pioglitazono, o santykinis M-II veiksmingumas yra labai mažas.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pioglitazonas neslopina jokių citochromo P 450 fermentų potipių. Pagrindinių indukuojamųjų žmogaus P 450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 neindukuoja.

Sąveikos tyrimai parodė, kad pioglitazonas reikšmingai neveikia digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikos ir farmakodinamikos. Pastebėta, kad kartu su gemfibroziliu (citochromo P 450 2C8 inhibitorius) arba rifampicinu (citochromo P 450 2C8 induktorius) vartojamo pioglitazono koncentracija kraujo plazmoje atitinkamai didėja arba mažėja (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Iš žmogaus, išgėrusio žymėto pioglitazono preparato, organizmo daugiausia radioaktyviojo žymens išsiskyrė su išmatomis (55%) ir mažiau (45%) su šlapimu. Tiriant gyvūnus, nustatyta, kad nepakitusio pioglitazono su šlapimu ir išmatomis išsiskiria mažai. Žmogaus kraujo plazmoje nepakitusio pioglitazono pusinės eliminacijos laikas yra 5-6 val., bendras aktyviųjų metabolitų – 16-23 val.

Vyresnio amžiaus žmonės

65 metų ir vyresnių žmonių organizme farmakokinetika tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, yra tokia pat kaip jaunesnių žmonių.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kraujo plazmoje pioglitazono ir jo metabolitų koncentracija būna mažesnė negu sveikų asmenų, bet nepakitusio preparato klirensas yra panašus. Taigi laisvojo (nesusijungusio) pioglitazono koncentracija nekinta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tokių pacientų kraujo plazmoje bendra pioglitazono koncentracija nekinta, bet preparato pasiskirstymo tūris yra didesnis. Dėl to vidinis klirensas yra mažesnis, o neprisijungusio pioglitazono frakcija didesnė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinio poveikio tyrimų metu pelėms, žiurkėms, šunims ir beždžionėms, vartojusiems kartotines dozes, nuolat padidėjo kraujo plazmos tūris ir dėl to kraujas prasiskiedė, pasireiškė anemija ir laikina ekcentrinė širdies hipertrofija. Be to, stebėtas didesnis riebalų atsidedimas ir infiltracija. Tokių pokyčių atsirado įvairioms gyvūnų rūšims, kai vaisto koncentracija plazmoje buvo ≤ 4 kartus didesnė negu ekspozicija gydomo žmogaus organizme. Tyrimų metu pioglitazonas sulėtino gyvūnų vaisaus augimą. Manoma, jog to priežastis yra ta, kad pioglitazonas mažina vaikingumo laikotarpį patelėms atsirandančią hiperinsulinemiją ir padidėjusį atsparumą insulinui, todėl augimui būtinų metabolinių medžiagų į vaisių patenka mažiau.

Plačių tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio pioglitazonas nesukėlė. Ne ilgiau kaip 2 metus pioglitazono vartojusiems žiurkių patinams ir patelėms padaugėjo šlapimo pūslės epitelio hiperplazijos atvejų, patinams - dar ir navikų atvejų.

Šlapimo akmenų susidarymas ir buvimas, taip pat tolesnis dirginimas ir hiperplazija buvo postuluojami kaip mechanistinis pagrindas žiurkių patinų navikams atsirasti. 24 mėnesių mechanistinis tyrimas parodė, kad, duodant žiurkių patinams pioglitazono, padidėjo šlapimo pūslės hiperplazinių pokyčių dažnis. Maisto davinio parūgštinimas reikšmingai sumažino, bet nepanaikino navikų atsiradimo galimybes. Mikrokristalų buvimas pasunkino hiperplazinį atsaką, bet tai nebuvo laikoma svarbiausia hiperplazinių pokyčių priežastimi. Negalima atmesti duomenų apie žiurkių patinams navikus sukeliantį poveikį svarbos žmonėms.

Pelių patinams ir patelėms tumorogeninio poveikio preparatas nesukėlė. Šunims ar beždžionėms, pioglitazoną vartojusiems ne ilgiau kaip 12 mėnesių, šlapimo pūslės hiperplazijos atvejų nebuvo.

Naudojant gyvūnų šeiminės adenomatozinės polipozės (FAP) modelį, nustatyta, kad gydant kitais tiazolidindionais padidėja naviko išplitimas storojoje žarnoje. Šių rezultatų reikšmė nežinoma.

Pavojaus aplinkai įvertinimas (PAI): jokio pavojaus aplinkai klinikoje vartojant pioglitazono nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas (E572)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

OPA/Al/PVC-Al folijos lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 56, 60, 90 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2012 m. kovo 23 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paglitaz 30 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 176,46 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra baltos ar beveik baltos, apvalios, nuožulniais kraštais, tabletės skersmuo 8,0 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaip nurodyta žemiau, pioglitazonas yra antro ar trečio pasirinkimo vaistas gydant II tipo cukrinį diabetą:

monoterapija

- suaugusių pacientų (ypač turinčių atsvario) tuo atveju, jeigu gydymas dieta ir fiziniais pratimais yra nepakankamai veiksmingas ir jeigu dėl kontraindikacijų ar netoleravimo jų negalima gydyti metforminu.

terapija dviem geriamaisiais preparatais, t. y. kartu su

- metforminu, suaugusių pacientų (ypač turinčių atsvario) tuo atveju, jeigu gydymo vien didžiausia toleruojama metformino doze metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai
- sulfonilkarbamidų, tik tų suaugusių pacientų, kurie netoleruoja metformino arba kuriems yra jo vartojimo kontraindikacijų, tuo atveju, jeigu monoterapijos didžiausia sulfonilkarbamido doze metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai.

terapija trimis geriamaisiais preparatais, t. y. kartu su

- metforminu ir sulfonilkarbamidų, suaugusių pacientų (ypač turinčių atsvario) tuo atveju, jeigu gydymo dviem geriamaisiais preparatais metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai.
- Be to, pioglitazono ir insulino deriniu galima gydyti II tipo cukriniu diabetu sergančius suaugusius pacientus, kuriems insulinas gliukozės kiekį kraujyje kontroliuoja nepakankamai ir kurie metformino netoleruoja arba jis jiems kontraindikuotinas (žr. 4.4 skyrių).

Praėjus 3–6 mėn. nuo gydymo pioglitazonu pradžios, reikia įvertinti gydymo efektyvumą (pvz., nustatyti, kiek sumažėjo HbA_{1c} rodiklis). Pacientams, kurių atsakas į gydymą yra nepakankamas, pioglitazono vartojimą reikia nutraukti. Atsižvelgiant į galimą ilgalaikio gydymo pioglitazonu riziką, vaistinio preparato išrašantis gydytojas tolesniais įprastiniais tyrimais turi patvirtinti palankaus pioglitazono poveikio išlikimą (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pioglitazono pradinė dozė yra 15 mg ar 30 mg kartą per parą. Ją laipsniškai galima didinti iki 45 mg ir gerti kartą per parą.

Pioglitazoną derinant su insulinu, pradėjus gydyti pioglitazonu, vartotos insulino dozės keisti nereikia. Jeigu pasireiškia hipoglikemija, insulino dozę reikia mažinti.

Specialios populiacijos

Vyresnio amžiaus žmonės

Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Gydytojas gydymą turi pradėti mažiausia rekomenduojama doze, kurią reikia didinti palaipsniui, ypač jei pioglitazonas derinamas su insulinu (žr. 4.4 skyrių *Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas*).

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas > 4 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Nėra informacijos apie vaistinio preparato poveikį dializuojamiems pacientams, todėl jų pioglitazonu gydyti negalima.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, pioglitazono vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Pediatrinė populiacija

Pioglitazono saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pioglitazono tabletės geriamos vieną kartą per parą valgio metu ar kitu laiku. Tabletes nurykite užgerdami stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

Pioglitazono draudžiama vartoti, jeigu:

- padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai,
- yra arba anksčiau buvo širdies nepakankamumas (NYHA I – IV klasės),
- sutrikusi kepenų funkcija,
- yra diabetinė ketoacidozė,
- yra arba anksčiau buvo šlapimo pūslės vėžys,
- neiširta makroskopinė hematurija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Vartojant pioglitazoną, organizme gali susilaikyti skysčiai, dėl to gali pasunkėti ar prasidėti širdies nepakankamumas. Pacientus, kuriems yra bent vienas stazinio širdies nepakankamumo išsivystymo rizikos veiksnys (buvęs miokardo infarktas ar išreikšta koronarinė širdies liga, ar senyvo amžiaus pacientas), reikia pradėti gydyti mažiausia rekomenduojama doze, kurią reikia didinti palaipsniui.

Būtina sekti, ar pacientams, ypač tiems, kurių sumažėjęs širdies rezervas, neatsiranda širdies nepakankamumo simptomų ir požymių ar edemų ir ar nedidėja kūno svoris. Buvo pranešta apie po vaisto patekimo į rinką įvykusius pacientų, gydomų pioglitazonu ir insulinu arba sirgusių širdies nepakankamumu, širdies nepakankamumo atvejus. Gydomi pioglitazonu ir insulino deriniu, reikia sekti, ar neatsiranda širdies nepakankamumo požymių ar edema ir ar nedidėja kūno svoris. Kadangi gydymas insulinu ir pioglitazonu yra susijęs su skysčių susilaikymu organizme, todėl, šių medikamentų vartojant kartu, gali padidėti edemos rizika. Po vaisto patekimo į rinką taip pat buvo gauta pranešimų apie pacientų, kartu vartojusių pioglitazono ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, įskaitant COX-2 inhibitorius, periferinės edemos ir širdies nepakankamumo atvejus. Pablogėjus širdies būklei, pioglitazono vartojimą reikia nutraukti.

Buvo atliktas tyrimas, norint nustatyti gydymo pioglitazonu pasekmes kardiovaskulinei sistemai, kuriame dalyvavo II tipo cukriniu diabetu sergantys jaunesni negu 75 metų pacientai, kurie prieš pradedant gydyti sirgo sunkia arterijų liga. Tiriamiesiems jau taikomas gydymas antidiabetiniais bei širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančiais medikamentais buvo papildytas pioglitazonu ir taip jie toliau buvo gydomi ne ilgiau kaip 3,5 metų. Tyrimo rezultatai rodo, jog tokio gydymo metu dažniau pasireiškė širdies nepakankamumas, tačiau dėl jo mirštamumas nepadidėjo.

Vyresnio amžiaus žmonės

Derinys su insulinu senyvo amžiaus pacientams, dėl padidėjusios sunkios širdies nepakankamumo rizikos, turi būti vartojamas atsargiai.

Atsižvelgiant į su amžiumi susijusią riziką (ypač šlapimo pūslės vėžį, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumą), gydomi senyvo amžiaus pacientus, reikia atidžiai apsvarstyti naudos ir rizikos santykį tiek prieš, tiek gydymo metu.

Šlapimo pūslės vėžys

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, pioglitazonu gydytiems pacientams šlapimo pūslės vėžio dažnis buvo didesnis (19 atvejų 12506 pacientams; 0,15%) negu kontrolinės grupės pacientams (7 atvejai 10212 pacientams; 0,07%), rizikos santykis – 2,64 (95% PI: 1,11–6,31; P=0,029). Atmetus pacientus, kuriems šlapimo pūslės vėžio diagnozės metu tiriamojo vaistinio preparato ekspozicijos trukmė buvo trumpesnė negu vieneri metai, pioglitazonu gydytiems pacientams buvo diagnozuoti 7 šlapimo pūslės vėžio atvejai (0,06%), o kontrolinės grupės pacientams – 2 atvejai (0,02%). Epidemiologinių tyrimų duomenys taip pat rodo mažą šlapimo pūslės vėžio rizikos padidėjimą pioglitazonu gydomiems sergantiems cukriniu diabetu, ypač tiems, kurie juo buvo gydomi ilgai arba didžiausia kumuliacine doze. Negalima atmesti ir galimos trumpalaikio gydymo pioglitazonu rizikos.

Šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksniai turi būti įvertinti prieš pradedant gydymą pioglitazonu (rizika apima amžių, rūkymo istoriją, tam tikrų profesinių ar chemoterapijos medžiagų poveikį, pvz., ciklofosfamido arba ankstesnio dubens srities spindulinio gydymo). Bet kokia makroskopinė hematurija turi būti ištirta prieš pradedant gydymą pioglitazonu.

Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu gydymo metu atsiranda makroskopinė hematurija ar kiti simptomai, tokie kaip dizurija arba staigus noras šlapintis.

Kepenų funkcijos sekimas

Po to, kai vaistas pateko į rinką, gauta pavienių pranešimų apie kepenų ląstelių funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių). Todėl pioglitazoną vartojantiems pacientams rekomenduojama periodiškai nustatinėti kepenų fermentų kiekį. Jį būtina nustatyti visiems pacientams prieš pradedant gydyti pioglitazonu. Jeigu kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALAT > 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą) arba jeigu yra kitokių kepenų ligos požymių, pioglitazonu pradėti gydyti negalima.

Pradėjus gydyti pioglitazonu, rekomenduojama periodiškai nuolat stebėti kepenų fermentų kiekį,

atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Jeigu vartojant pioglitazono, nustatoma, jog ALAT koncentracija yra 3 kartus didesnė už viršutinę normos ribą, tyrimą reikia kuo greičiau atlikti iš naujo. Jeigu ALAT kiekis išlieka daugiau kaip 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymą reikia nutraukti. Jeigu pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimui būdingų simptomų (nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (ar) šlapimo patamsėjimas), reikia nustatyti kepenų fermentų kiekį. Ar laukiant tyrimo rezultatų gydymą tęsti, sprendžiama atsižvelgiant į paciento būklę. Pasireiškus gelta, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Kūno svorio didėjimas

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad pioglitazono vartojantiems pacientams priklausomai nuo dozės dydžio didėja kūno svoris. Tai gali būti dėl riebalų sankaupos arba kartais gali būti susijęs su skysčių susilaikymu organizme. Kai kuriais atvejais kūno svorio didėjimas gali būti širdies nepakankamumo simptomas, todėl jį reikia atidžiai sekti. Sudedamoji diabeto gydymo dalis yra dieta. Pacientus būtina įspėti, kad jie laikytųsi kalorijas reguliuojančios dietos.

Kraujas

Pioglitazonu gydomiems pacientams šiek tiek sumažėjo vidutinis hemoglobino kiekis (4% santykinis sumažėjimas) ir hematokrito rodmuo (4,1% santykinis sumažėjimas), atitinkantys kraujo praskiedimą. Lyginamųjų pioglitazono klinikinių tyrimų metu panašių pokyčių atsirado ir vartojantiems metformino (santykinis hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas buvo atitinkamai 3–4% ir 3,6–4,1%), o mažesnių pokyčių - vartojantiems sulfonilkarbamido ar insulino (santykinis hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas buvo atitinkamai 1–2% ir 1–3,2%).

Hipoglikemija

Dėl jautrumo insulinui padidėjimo, pacientams, kurie terapijos dviem arba trimis geriamaisiais preparatais metu pioglitazono vartoja kartu su sulfonilkarbamidu arba kurie terapijos dviem preparatais metu pioglitazono vartoja kartu su insulinu, gali grėsti nuo dozės dydžio priklausoma hipoglikemija, todėl gali reikėti mažinti sulfonilkarbamido arba insulino dozę.

Akies sutrikimai

Tiazolidindionais, įskaitant pioglitazoną, gydant po to, kai jie pateko į rinką, buvo diabeto sukeltos tinklainės dėmės edemos ir su tuo susijusio regos aštrumo sumažėjimu, pasireiškimo arba pasunkėjimo atvejų. Daugumai tokių pacientų pasireiškė ir periferinė edema. Ar tarp pioglitazono vartojimo ir tinklainės dėmės edemos tiesioginis ryšys yra, ar ne, neaišku, tačiau pacientui informavus apie regos aštrumo sumažėjimą, gydytojai turi pagalvoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę ir pasiūsti pacientą oftalmologiniam ištyrimui.

Kitos

Bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reakcijų, įvykusių dvigubai aklu būdu atlikto atsitiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau negu 8100 pioglitazonu ir 7400 lyginamuoju vaistiniu preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, metu, analizė rodo kaulų lūžio dažnio padidėjimą moterims.

Iš pioglitazonu gydytų moterų kaulų lūžis įvyko 2,6% iš vartojusių lyginamojo preparato 1,7%. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3% ir 1,5%).

100 moterų, vartojusių pioglitazono, per metus kaulų lūžių dažnis buvo 1,9, 100 moterų, vartojusių lyginamojo preparato, - 1,1. Remiantis šiais duomenimis, kaulų lūžio rizikos perviršis 100 pioglitazono vartojusių moterų per metus yra 0,8 atvejai.

3,5 metų trukmės tyrimo PROactive, kuriuo buvo nustatinėjama kardiovaskulinė rizika, metu pioglitazonu gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo 44/870 (5,1%; 1 lūžis 100 pacienčių per

metus), vartojusioms lyginamojo preparato 23/905 (2,5%; 0,5 lūžio 100 pacienčių per metus). Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7% ir 2,1%).

Kai kurie epidemiologiniai tyrimai parodė panašiai padidėjusią kaulų lūžio riziką tiek vyrams, tiek moterims.

Ilgalaikio pacientų gydymo pioglitazonu metu kaulų lūžio riziką reikia turėti omenyje.

Dėl sustiprėjusio insulino poveikio pioglitazonu gydomoms pacientėms, kurioms yra policistinės kiaušidės sindromas, gali atsirasti ovuliacija. Šioms pacientėms gali atsirasti pastojimo galimybė. Tokias moteris apie tokį pavojų reikia įspėti ir tuo atveju, jei pacientė nori pastoti ar pastoja, gydymą šiuo preparatu reikia nutraukti (žr. 4.6 skyrių).

Kartu su citochromo P 450 2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) arba induktoriais (pvz., rifampicinu) pioglitazonu reikia gydyti atsargiai. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę. Svarstytinas pioglitazono dozės tikslinimas rekomenduojamų dozių ribose arba diabeto gydymo keitimas (žr. 4.5 skyrių).

Paglitaz tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas reikšmingo poveikio digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikai ar farmakodinamikai nedaro. Jis taip pat neveikia kartu vartojamų sulfonilkarbamido darinių farmakokinetikos ar farmakodinamikos. Tyrimų rezultatai rodo, jog žmogaus organizme svarbiausių indukuojamų citochromo P 450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 preparatas neindukuoja. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad medikamentas neslopina citochromo P 450 potipių. Todėl nesitikima sąveikos su šių fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais, pvz., geriamaisiais kontraceptikais, ciklosporinu, kalcio kanalų blokatoriais ar HMG-CoA reduktazės inhibitoriais.

Pastebėta, kad kartu su pioglitazonu vartojant gemfibrozilio (P 450 2C8 inhibitorius), 3 kartus padidėja pioglitazono AUC. Kadangi tokiu atveju gali padažnėti nuo dozės dydžio priklausomi nepageidaujami reiškiniai, todėl kartu su gemfibroziliu vartojamo pioglitazono dozę gali reikėti mažinti. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę (žr. 4.4 skyrių). Pastebėta, kad kartu su pioglitazonu vartojant rifampicino (P 450 2C8 induktorius), 54% sumažėja pioglitazono AUC. Kartu su rifampicinu vartojamo pioglitazono dozę gali reikėti didinti. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamų žmonių tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti nėštumo metu vartojamo preparato saugumą. Tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas lėtina gyvūnų vaisiaus augimą. Manoma, kad to priežastis gali būti ta, kad pioglitazonas mažina vaikingumo laikotarpiu patelėms atsirandančią hiperinsulinemiją ir padidėjusį atsparumą insulinui, todėl augimui būtinų metabolinių medžiagų į vaisių patenka mažiau. Nežinoma, ar šis veikimo būdas svarbus žmonėms, todėl nėščių moterų pioglitazonu gydyti negalima.

Žindymas

Nustatyta, jog pioglitazono patenka į žindančių žiurkių pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną, todėl žindymams pioglitazono vartoti negalima.

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų vaisingumo tyrimų metu poveikio poravimuisi, apvaisinimui ar vaisingumo indeksui nebuvo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pioglitazonas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai, kuriems buvo regėjimo sutrikimų, turi būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, kurios dvigubai aklu būdu atliktų tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams pasireiškė dažniau ($\geq 0,5\%$), negu vartojantiems placebo, ir buvo dažnesnės nei pavieniai atvejai, išvardytos žemiau, remiantis MedDRA priimtais terminais, pagal organų sistemas ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinami šitaip:

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)
- Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)
- Labai reti ($< 1/10\,000$)
- Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos dažnio ir sunkumo mažėjimo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
Infekcijos ir infestacijos					
viršutinių kvėpavimo takų infekcija	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
bronchitas					dažni
sinusitas	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai					
anemija					
Imuninės sistemos sutrikimai					
padidėjęs jautrumas ir alerginės reakcijos ¹	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai					

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
hipoglikemija			nedažni	labai dažni	dažni
apetito padidėjimas			nedažni		
Nervų sistemos sutrikimai					
hipestezija	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
galvos skausmas		dažni	nedažni		
galvos svaigimas			dažni		
nemiga	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Akių sutrikimai					
regos sutrikimas ²	dažni	dažni	nedažni		
tinklainės dėmės edema ³	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai					
galvos sukimasis			nedažni		
Širdies sutrikimai					
širdies nepakankamumas ⁴					dažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)					
šlapimo pūslės vėžys	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai					
D dusulys					dažni
Virškinimo trakto sutrikimai					
vidurių pūtimas		nedažni	dažni		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai					
prakaitavimas			nedažni		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo					

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
audinio sutrikimai					
kaulų lūžis ⁵	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
artralgija		dažni		dažni	dažni
nugaros skausmas					dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					
hematurija		dažni			
gliukozurija			nedažni		
proteinurija			nedažni		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai					
erekcijos funkcijos sutrikimas		dažni			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai					
edema					labai dažni
nuovargis			nedažni		
Tyrimai					
kūno svorio padidėjimas ⁶	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas kraujyje				dažni	
pieno rūgšties dehidrogenazės kiekio padidėjimas			nedažni		
alaninaminotransferazės padidėjimas ⁷	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

¹ Po vaisto pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas pacientams, vartojusiems pioglitazoną. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioneurozine edema bei dilgėline.

² Regos sutrikimas, priklausantis nuo gliukozės kiekio kraujyje pokyčio ir pasireiškiantis dėl laikino lęšiuko standumo ir refrakcijos indekso pokyčio, pasireiškė daugiausiai gydymo pradžioje, kaip ir vartojant kitokį gliukozės kiekį kraujyje mažinantį gydymą.

³ Vienerių metų kontrolinių klinikinių tyrimų, atliktų dvigubai aklų būdu, metu 6–9% pacientų, gydytų pioglitazonu, pasireiškė edema. Jos dažnis lyginamųjų grupių tiriamiesiems (vartojusiems sulfonilkarbamido arba metformino) buvo 2–5%. Edema paprastai buvo silpna ar vidutinė dėl jos gydymo dažniausiai nutraukti nereikėjo.

⁴ Kontrolinių klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis buvo toks pat, kaip vartojusiems placebo, metformino ar sulfonilkarbamido, tačiau gydymą papildžius insulinu, dažnis padidėjo. Paskemių tyrimo metu pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti sirgo sunkia arterijų liga, gydymą medikamentais, tarp kurių buvo insulinas, papildžius pioglitazonu, sunkus širdies nepakankamumas pasireiškė 1,6% dažniau, negu papildžius placebo. Tačiau dėl to šio tyrimo metu mirštamumas nepadidėjo. Šio tyrimo metu pacientams, vartojusiems pioglitazono ir insulino, didesnis procentas širdies nepakankamumo atvejų buvo stebėtas ≥ 65 metų pacientams palyginti su jaunesniais nei 65 metų (9,7 % palyginti su 4,0 %). Pacientams, vartojusiems insulino be pioglitazono, širdies nepakankamumo dažnis buvo 8,2 % ≥ 65 metų amžiaus palyginti su 4,0 % jaunesniais nei 65 metų. Įdiegus pioglitazoną į rinką, jo vartojantiems pacientams širdies nepakankamumas pasireiškė ir buvo dažnesnis, pioglitazono vartojusiems kartu su insulinu arba pacientams, sirgusiems širdies nepakankamumu.

⁵ Atlikta bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reakcijų, įvykusių dvigubai aklų būdu atlikto atsitiktinių imčių kontrolinio (poveikis lygintas su lyginamojo preparato) klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau negu 8100 pioglitazonu ir 7400 lyginamuoju vaistiniu preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, analizė. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo didesnis, atitinkamai (2,6%) ir (1,7%) Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3% ir 1,5%). 3,5 metų trukmės tyrimo PROactive metu pioglitazonu gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo 44/870 (5,1%), vartojusioms lyginamojo preparato - 23/905 (2,5%). Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7% ir 2,1%).

⁶ Kontrolinių klinikinių tyrimų (poveikis lygintas su kitokio veiklaus preparato sukeliama poveikiu) metu vien pioglitazono vartojusių ligonių kūno svoris per metus padidėjo 2–3 kg. Panašiai kūno svoris padidėjo ir lyginamosios grupės pacientų, vartojusių sulfonilkarbamido. Kompleksinio gydymo rezultatai yra tokie: metforminu gydomų ligonių, pradėjusių vartoti pioglitazono, kūno svoris per metus padidėjo vidutiniškai 1,5 kg, sulfonilkarbamidu gydomų ligonių - 2,8 kg. Lyginamųjų grupių tyrimų rezultatai yra tokie: metforminu gydomų pacientų, pradėjusių vartoti sulfonilkarbamido, kūno svoris per metus padidėjo vidutiniškai 1,3 kg, sulfonilkarbamidu gydomų ligonių – sumažėjo vidutiniškai 1 kg.

⁷ Klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams daugiau kaip tris kartus viršijanti viršutinę normos ribą ALAT koncentracija atsirado tiek pat dažnai, kaip vartojantiems placebo, tačiau rečiau negu lyginamųjų grupių pacientams, vartojantiems metformino ar sulfonilkarbamido. Gydant pioglitazonu, vidutinis kepenų fermentų kiekis sumažėjo. Pavieniai kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir kepenų ląstelių disfunkcijos atvejai pastebėti po vaisto patekimo į rinką. Nors labai retai gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius atvejus, tarp jų ir vaisto vartojimo priežastinis ryšys nenustatytas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Klinikinių tyrimų metu kai kurie pacientai vartojo didesnę paros dozę, negu rekomenduojama didžiausia, t. y. 45 mg. Gydymas didžiausia doze, t. y. po 120 mg per parą 4 dienas iš eilės, po to po 180 mg per parą 7 dienas iš eilės, nebuvo susijęs su jokiais simptomais.

Hipoglikemija galima pioglitazono vartojant kartu su sulfonilkarbamidų dariniais ar insulinu.

Priemonės simptomams šalinti

Perdozavus reikia taikyti simptominių ir įprastinį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai diabetui gydyti, gliukozės kiekį kraujyje mažinantys preparatai, išskyrus insuliną, ATC kodas – A10BG03.

Veikimo mechanizmas

Pioglitazonas veikia mažindamas atsparumą insulinui. Manoma, kad jis aktyvina specifinius branduolio receptorių (peroksisomų proliferatoriaus aktyvinamus gama receptorių), todėl didėja gyvūnų kepenų, riebalinių ir skeleto raumenų ląstelių jautrumas insulinui. Nustatyta, kad tuomet, kai yra atsparumas insulinui, pioglitazonas mažina gliukozės išsiskyrimą iš kepenų ir didina gliukozės įsisavinimą periferijoje.

Farmakodinaminis poveikis

2-ojo tipo diabetu sergantiems pacientams pioglitazonas pagerina gliukozės kiekio reguliavimą nevalgius ir po valgio. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas yra susijęs su insulino kiekio sumažėjimu kraujo plazmoje nevalgius ir po valgio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginama monoterapija pioglitazonu ir gliklazidu, buvo pratęstas iki dvejų metų, kad būtų galima įvertinti per kiek laiko gydymas taps neefektyvus (gydymas laikomas neefektyviu, kai po pirmųjų 6 gydymo mėnesių nustatoma $HbA_{1c} \geq 8,0\%$). Kaplan-Meier analizė parodė, kad pacientams, vartojusiems gliklazido lyginant su vartojusiais pioglitazono, gydymas greičiau tapdavo neefektyvus. Glikemijos kontrolė išliko normali ($HbA_{1c} < 8,0\%$) dvejus metus 69% pacientų, vartojusių pioglitazono, lyginant su 50% pacientų, vartojusių gliklazido. Dvejų metų trukmės klinikiniuose tyrimuose, lyginant pioglitazoną su gliklazidu, skiriant juos kaip priedą prie metformino, buvo nustatyta, kad po vienerių metų glikemijos kontrolė, matuojant HbA_{1c} pokytį nuo pradinio lygio, buvo panaši abiejose gydymo grupėse. Antraisiais metais HbA_{1c} rodmens blogėjimo greitis pioglitazono grupėje buvo mažesnis, nei gliklazido.

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu pacientai, kuriems po 3 mėn. optimizuojamojo gydymo insulinu gliukozės kontrolė kraujyje buvo nepakankama, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: viena jų 12 mėn. buvo gydyta pioglitazonu, kita - placebu. Pioglitazonu gydytiems, palyginti su vartojusiais vien insulinu, pacientams HbA_{1c} sumažėjo vidutiniškai 0,45% ir jiems reikėjo mažesnės insulino dozės.

HOMA analizė rodo, kad pioglitazonas pagerina beta ląstelių funkciją bei padidina audinių jautrumą insulinui. Tyrimų rezultatai rodo, jog dvejus metus vartojamo preparato poveikis išlieka.

Vienerių metų trukmės klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas pastoviai statistiškai reikšmingai mažina albumino/kreatinino santykį, lyginant su pradiniais dydžiais.

Pioglitazono poveikis 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo tirtas nedidelio 18 savaičių klinikinio tyrimo metu (monoterapija 45 mg pioglitazono doze lyginta su gydymu placebu).

Pioglitazono vartojimas buvo susijęs su ženkliai kūno svorio padidėjimu. Vidaus organų riebalų kiekis labai sumažėjo, o ne pilvo riebalų masė padidėjo. Panašus riebalų pasiskirstymo pokytis vartojant pioglitazono buvo lydimas jautrumo insulinui padidėjimo. Daugelio klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, kraujo plazmoje sumažėjo trigliceridų bei laisvųjų riebalų rūgščių kiekis, padidėjo DTL cholesterolio koncentracija ir šiek tiek, tačiau klinikai nereikšmingai, padidėjo MTL cholesterolio kiekis.

Iki 2 metų trukmės klinikiniuose tyrimuose buvo nustatyta, kad pioglitazonas sumažina bendrą plazmos trigliceridų ir laisvųjų riebiųjų rūgščių kiekį bei padidina DTL cholesterolio kiekį, lyginant su placebo, metforminu ar gliklazidu. Pioglitazonas nesukėlė statistškai reikšmingo MTL cholesterolio kiekio padidėjimo lyginant su placebo, tuo tarpu metforminas ir gliklazidas MTL cholesterolio kiekį sumažino. 20 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas ne tik sumažina trigliceridų kiekį nevalgius, bet ir sumažina hipertrigliceridemiją po valgio, veikdamas tiek absorbuotus, tiek kepenyse sintezuotus trigliceridus. Šis poveikis nepriklauso nuo pioglitazono poveikio glikemijai ir kitaip nei glibenklamido atveju yra statistškai reikšmingas.

PROactive tyrimu buvo nustatinėtos gydymo pasekmės kardiovaskulinei sistemai. Tyrime dalyvavo 5238 II tipo cukriniu diabetu sergantys ligoniniai, kuriems prieš pradedant gydyti buvo sunki stambųjų kraujagyslių liga. Tiriamieji atsitiktiniu imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės tiriamiesiems jau taikomas gydymas nuo diabeto ir kardiovaskulinės sistemos ligos buvo papildytas pioglitazonu, kitos - placebo ir taip buvo gydoma ne ilgiau kaip 3,5 metų. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 62 metai, vidutinė diabeto trukmė - 9,5 metų. Maždaug trečdalis ligonių buvo gydomi insulino ir metformino arba (ir) sulfonilkarmabido dariniu. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami tie pacientai, kurie buvo patyrę vieną ar daugiau iš šių sutrikimų: miokardo infarktas, smegenų insultas, perkutaninė chirurginė širdies procedūra arba širdies vainikinių arterijų šuntavimas, ūminis koronarinis sindromas, koronarinė širdies liga, obstrukcinė periferinių arterijų liga. Beveik pusė tiriamųjų buvo patyrę miokardo infarktą, maždaug 20% - smegenų insultą. Apie pusę tyrime dalyvavusių pacientų turėjo mažiausiai du įtraukimo į tyrimą kardiovaskulinės sistemos kriterijus. Beveik visi (95%) tiriamieji vartojo kardiovaskulinę sistemą veikiančių vaistinių preparatų (beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių, angiotenzino II antagonistų, kalcio kanalų blokatorių, nitratų, diuretikų, acetilsalicilo rūgšties, statinų arba fibratų).

Nors, atsižvelgiant į sudėtinę vertinamąją baigtį, t. y. mirštamumo dėl bet kokių priežasčių, nemirtino miokardo infarkto, smegenų insulto, ūminio koronarinio sindromo, didelės kojos dalies amputacijos, širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos ir kojų kraujagyslių revaskuliarizacijos dažnį, tyrimas nepavyko, tačiau jo rezultatai rodo, kad ilgalaikio pioglitazono vartojimo metu nerimo dėl kardiovaskulinės sistemos kilti neturėtų. Vis dėlto edemos, kūno svorio didėjimo ir širdies nepakankamumo dažnis padidėjo. Mirštamumo dėl širdies nepakankamumo dažnis šio tyrimo metu nepadidėjo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su pioglitazonu visuose II tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų pogrupiuose. Žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas pioglitazonas greitai absorbuojamas, nepakitusio preparato didžiausia koncentracija kraujo plazmoje paprastai atsiranda praėjus 2 val. po vartojimo. Vartojant 2-60 mg dozes, koncentracija kraujo plazmoje didėja proporcingai dozės dydžiui. Pusiausvyrinė koncentracija nusistovi po 4–7 vartojimo dienų. Vartojant kartotines dozes, nei preparato, nei jo metabolitų organizme nesikaupia. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus biologinis prieinamumas yra didesnis kaip 80%.

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad žmogaus organizme preparato pasiskirstymo tūris yra 0,25 l/kg. Daug pioglitazono ir aktyvių jo metabolitų (> 99 %) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

Biotransformacija

Daug pioglitazono metabolizuojama kepenyse hidroksilinant alifatinės metileno grupes. Metabolizmas vyksta daugiausia veikiant citochromo P450 2C8 izofermentams ir mažiau kitiems izofermentams. Trys iš šešių nustatytų metabolitų yra aktyvūs (M-II, M-III, M-IV). Atsižvelgiant į aktyvumą, koncentraciją ir jungimąsi su baltymais, pioglitazono ir M-III metabolito indėlis į veiksmingumą yra vienodas. Atsižvelgiant į tuos pačius kriterijus, M-IV metabolito veiksmingumas yra maždaug 3 kartus mažesnis už pioglitazono, o santykinis M-II veiksmingumas yra labai mažas.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pioglitazonas neslopina jokių citochromo P 450 fermentų potipių. Pagrindinių indukuojamųjų žmogaus P 450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 neindukuoja.

Sąveikos tyrimai parodė, kad pioglitazonas reikšmingai neveikia digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikos ir farmakodinamikos. Pastebėta, kad kartu su gemfibroziliu (citochromo P 450 2C8 inhibitorius) arba rifampicinu (citochromo P 450 2C8 induktorius) vartojamo pioglitazono koncentracija kraujo plazmoje atitinkamai didėja arba mažėja (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Iš žmogaus, išgėrusio žymėto pioglitazono preparato, organizmo daugiausia radioaktyviojo žymens išsiskyrė su išmatomis (55%) ir mažiau (45%) su šlapimu. Tiriant gyvūnus, nustatyta, kad nepakitusio pioglitazono su šlapimu ir išmatomis išsiskiria mažai. Žmogaus kraujo plazmoje nepakitusio pioglitazono pusinės eliminacijos laikas yra 5-6 val., bendras aktyviųjų metabolitų – 16-23 val.

Vyresnio amžiaus žmonės

65 metų ir vyresnių žmonių organizme farmakokinetika tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, yra tokia pat kaip jaunesnių žmonių.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kraujo plazmoje pioglitazono ir jo metabolitų koncentracija būna mažesnė negu sveikų asmenų, bet nepakitusio preparato klirensas yra panašus. Taigi laisvojo (nesusijungusio) pioglitazono koncentracija nekinta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tokių pacientų kraujo plazmoje bendra pioglitazono koncentracija nekinta, bet preparato pasiskirstymo tūris yra didesnis. Dėl to vidinis klirensas yra mažesnis, o neprisijungusio pioglitazono frakcija didesnė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinio poveikio tyrimų metu pelėms, žiurkėms, šunims ir beždžionėms, vartojusiems kartotines dozes, nuolat padidėjo kraujo plazmos tūris ir dėl to kraujas prasiskiedė, pasireiškė anemija ir laikina ekcentrinė širdies hipertrofija. Be to, stebėtas didesnis riebalų atsidedimas ir infiltracija. Tokių pokyčių atsirado įvairioms gyvūnų rūšims, kai vaisto koncentracija plazmoje buvo ≤ 4 kartus didesnė negu ekspozicija gydomo žmogaus organizme. Tyrimų metu pioglitazonas sulėtino gyvūnų vaisaus augimą. Manoma, jog to priežastis yra ta, kad pioglitazonas mažina vaikingumo laikotarpį patelėms atsirandančią hiperinsulinemiją ir padidėjusį atsparumą insulinui, todėl augimui būtinų metabolinių medžiagų į vaisių patenka mažiau.

Plačių tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio pioglitazonas nesukėlė. Ne ilgiau kaip 2 metus pioglitazono vartojusiems žiurkių patinams ir patelėms padaugėjo šlapimo pūslės epitelio hiperplazijos atvejų, patinams - dar ir navikų atvejų.

Šlapimo akmenų susidarymas ir buvimas, taip pat tolesnis dirginimas ir hiperplazija buvo postuluojami kaip mechanistinis pagrindas žiurkių patinų navikams atsirasti. 24 mėnesių mechanistinis tyrimas parodė, kad, duodant žiurkių patinams pioglitazono, padidėjo šlapimo pūslės hiperplazinių pokyčių dažnis. Maisto davinio parūgštinimas reikšmingai sumažino, bet nepanaikino navikų atsiradimo galimybes. Mikrokristalų buvimas pasunkino hiperplazinį atsaką, bet tai nebuvo laikoma svarbiausia hiperplazinių pokyčių priežastimi. Negalima atmesti duomenų apie žiurkių patinams navikus sukeliantį poveikį svarbos žmonėms.

Pelių patinams ir patelėms tumorogeninio poveikio preparatas nesukėlė. Šunims ar beždžionėms, pioglitazoną vartojusiems ne ilgiau kaip 12 mėnesių, šlapimo pūslės hiperplazijos atvejų nebuvo.

Naudojant gyvūnų šeiminės adenomatozinės polipozės (FAP) modelį, nustatyta, kad gydant kitais tiazolidindionais padidėja naviko išplitimas storojoje žarnoje. Šių rezultatų reikšmė nežinoma.

Pavojaus aplinkai įvertinimas (PAI): jokio pavojaus aplinkai klinikoje vartojant pioglitazono nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas (E572)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

OPA/Al/PVC-Al folijos lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 56, 60, 90 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2012 m. kovo 23 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paglitaz 45 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 45 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 264,68 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra baltos ar beveik baltos, apvalios, nuožulniais kraštais, vienoje tabletės pusėje yra įspaudas „45“, tabletės skersmuo 10,0 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaip nurodyta žemiau, pioglitazonas yra antro ar trečio pasirinkimo vaistas gydant II tipo cukrinį diabetą:

monoterapija

- suaugusių pacientų (ypač turinčių antsvorio) tuo atveju, jeigu gydymas dieta ir fiziniais pratimais yra nepakankamai veiksmingas ir jeigu dėl kontraindikacijų ar netoleravimo jų negalima gydyti metforminu.

terapija dviem geriamaisiais preparatais, t. y. kartu su

- metforminu, suaugusių pacientų (ypač turinčių antsvorio) tuo atveju, jeigu gydymo vien didžiausia toleruojama metformino doze metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai
- sulfonilkarbamidu, tik tų suaugusių pacientų, kurie netoleruoja metformino arba kuriems yra jo vartojimo kontraindikacijų, tuo atveju, jeigu monoterapijos didžiausia sulfonilkarbamido doze metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai.

terapija trimis geriamaisiais preparatais, t. y. kartu su

- metforminu ir sulfonilkarbamidu, suaugusių pacientų (ypač turinčių antsvorio) tuo atveju, jeigu gydymo dviem geriamaisiais preparatais metu gliukozės kiekis kraujyje kontroliuojamas nepakankamai.
- Be to, pioglitazono ir insulino deriniu galima gydyti II tipo cukriniu diabetu sergančius suaugusius pacientus, kuriems insulinas gliukozės kiekį kraujyje kontroliuoja nepakankamai ir kurie metformino netoleruoja arba jis jiems kontraindikuotinas (žr. 4.4 skyrių).

Praėjus 3–6 mėn. nuo gydymo pioglitazonu pradžios, reikia įvertinti gydymo efektyvumą (pvz., nustatyti, kiek sumažėjo HbA_{1c} rodiklis). Pacientams, kurių atsakas į gydymą yra nepakankamas, pioglitazono vartojimą reikia nutraukti. Atsižvelgiant į galimą ilgalaikio gydymo pioglitazonu riziką, vaistinio preparato išrašantis gydytojas tolesniais įprastiniais tyrimais turi patvirtinti palankaus

pioglitazono poveikio išlikimą (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pioglitazono pradinė dozė yra 15 mg ar 30 mg kartą per parą. Ją laipsniškai galima didinti iki 45 mg ir gerti kartą per parą.

Pioglitazoną derinant su insulinu, pradėjus gydyti pioglitazonu, vartotos insulino dozės keisti nereikia. Jeigu pasireiškia hipoglikemija, insulino dozę reikia mažinti.

Specialios populiacijos

Vyresnio amžiaus žmonės

Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Gydytojas gydymą turi pradėti mažiausia rekomenduojama doze, kurią reikia didinti palaipsniui, ypač jei pioglitazonas derinamas su insulinu (žr. 4.4 skyrių *Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas*).

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas > 4 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Nėra informacijos apie vaistinio preparato poveikį dializuojamiems pacientams, todėl jų pioglitazonu gydyti negalima.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, pioglitazono vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Pediatrinė populiacija

Pioglitazono saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pioglitazono tabletės geriamos vieną kartą per parą valgio metu ar kitu laiku. Tabletes nurykite užgerdami stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

Pioglitazono draudžiama vartoti, jeigu:

- padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai,
- yra arba anksčiau buvo širdies nepakankamumas (NYHA I – IV klasės),
- sutrikusi kepenų funkcija,
- yra diabetinė ketoacidozė,
- yra arba anksčiau buvo šlapimo pūslės vėžys,
- neiširta makroskopinė hematurija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Vartojant pioglitazoną, organizme gali susilaikyti skysčiai, dėl to gali pasunkėti ar prasidėti širdies nepakankamumas. Pacientus, kuriems yra bent vienas stazinio širdies nepakankamumo išsivystymo rizikos veiksnys (buvęs miokardo infarktas ar išreikšta koronarinė širdies liga, ar senyvo amžiaus

pacientas), reikia pradėti gydyti mažiausia rekomenduojama doze, kurią reikia didinti palaipsniui. Būtina sekti, ar pacientams, ypač tiems, kurių sumažėjęs širdies rezervas, neatsiranda širdies nepakankamumo simptomų ir požymių ar edemų ir ar nedidėja kūno svoris. Buvo pranešta apie po vaisto patekimo į rinką įvykusius pacientų, gydomų pioglitazonu ir insulinu arba sirgusių širdies nepakankamumu, širdies nepakankamumo atvejus. Gydomi pioglitazonu ir insulino deriniu, reikia sekti, ar neatsiranda širdies nepakankamumo požymių ar edema ir ar nedidėja kūno svoris. Kadangi gydymas insulinu ir pioglitazonu yra susijęs su skysčių susilaikymu organizme, todėl, šių medikamentų vartojant kartu, gali padidėti edemos rizika. Po vaisto patekimo į rinką taip pat buvo gauta pranešimų apie pacientų, kartu vartojusių pioglitazono ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, įskaitant COX-2 inhibitorius, periferinės edemos ir širdies nepakankamumo atvejus. Pablogėjus širdies būklei, pioglitazono vartojimą reikia nutraukti.

Buvo atliktas tyrimas, norint nustatyti gydymo pioglitazonu pasekmes kardiovaskulinei sistemai, kuriame dalyvavo II tipo cukriniu diabetu sergantys jaunesni negu 75 metų pacientai, kurie prieš pradedant gydyti sirgo sunkia arterijų liga. Tiriamiesiems jau taikomas gydymas antidiabetiniais bei širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančiais medikamentais buvo papildytas pioglitazonu ir taip jie toliau buvo gydomi ne ilgiau kaip 3,5 metų. Tyrimo rezultatai rodo, jog tokio gydymo metu dažniau pasireiškė širdies nepakankamumas, tačiau dėl jo mirštamumas nepadidėjo.

Vyresnio amžiaus žmonės

Derinys su insulinu senyvo amžiaus pacientams, dėl padidėjusios sunkios širdies nepakankamumo rizikos, turi būti vartojamas atsargiai.

Atsižvelgiant į su amžiumi susijusią riziką (ypač šlapimo pūslės vėžį, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumą), gydomi senyvo amžiaus pacientus, reikia atidžiai apsvarstyti naudos ir rizikos santykį tiek prieš, tiek gydymo metu.

Šlapimo pūslės vėžys

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, pioglitazonu gydytiems pacientams šlapimo pūslės vėžio dažnis buvo didesnis (19 atvejų 12506 pacientams; 0,15%) negu kontrolinės grupės pacientams (7 atvejai 10212 pacientams; 0,07%), rizikos santykis – 2,64 (95% PI: 1,11–6,31; P=0,029). Atmetus pacientus, kuriems šlapimo pūslės vėžio diagnozės metu tiriamojo vaistinio preparato ekspozicijos trukmė buvo trumpesnė negu vieneri metai, pioglitazonu gydytiems pacientams buvo diagnozuoti 7 šlapimo pūslės vėžio atvejai (0,06%), o kontrolinės grupės pacientams – 2 atvejai (0,02%). Epidemiologinių tyrimų duomenys taip pat rodo mažą šlapimo pūslės vėžio rizikos padidėjimą pioglitazonu gydomiems sergantiesiems cukriniu diabetu, ypač tiems, kurie juo buvo gydomi ilgai arba didžiausia kumuliacine doze. Negalima atmesti ir galimos trumpalaikio gydymo pioglitazonu rizikos.

Šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksniai turi būti įvertinti prieš pradedant gydymą pioglitazonu (rizika apima amžių, rūkymo istoriją, tam tikrų profesinių ar chemoterapijos medžiagų poveikį, pvz., ciklofosfamido arba ankstesnio dubens srities spindulinio gydymo). Bet kokia makroskopinė hematurija turi būti ištirta prieš pradedant gydymą pioglitazonu.

Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu gydymo metu atsiranda makroskopinė hematurija ar kiti simptomai, tokie kaip dizurija arba staigus noras šlapintis.

Kepenų funkcijos sekimas

Po to, kai vaistas pateko į rinką, gauta pavienių pranešimų apie kepenų ląstelių funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių). Todėl pioglitazoną vartojantiems pacientams rekomenduojama periodiškai nustatinėti kepenų fermentų kiekį. Jį būtina nustatyti visiems pacientams prieš pradedant gydyti pioglitazonu. Jeigu kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALAT > 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą) arba jeigu yra kitokių kepenų ligos požymių, pioglitazonu pradėti gydyti negalima.

Pradėjus gydyti pioglitazonu, rekomenduojama periodiškai nuolat stebėti kepenų fermentų kieki, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Jeigu vartojant pioglitazono, nustatoma, jog ALAT koncentracija yra 3 kartus didesnė už viršutinę normos ribą, tyrimą reikia kuo greičiau atlikti iš naujo. Jeigu ALAT kiekis išlieka daugiau kaip 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymą reikia nutraukti. Jeigu pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimui būdingų simptomų (nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (ar) šlapimo patamsėjimas), reikia nustatyti kepenų fermentų kieki. Ar laukiant tyrimo rezultatų gydymą tęsti, sprendžiama atsižvelgiant į paciento būklę. Pasireiškus geltais, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Kūno svorio didėjimas

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad pioglitazono vartojantiems pacientams priklausomai nuo dozės dydžio didėja kūno svoris. Tai gali būti dėl riebalų sankaupos arba kartais gali būti susijęs su skysčių susilaikymu organizme. Kai kuriais atvejais kūno svorio didėjimas gali būti širdies nepakankamumo simptomas, todėl jį reikia atidžiai sekti. Sudedamoji diabeto gydymo dalis yra dieta. Pacientus būtina įspėti, kad jie laikytųsi kalorijas reguliuojančios dietos.

Kraujas

Pioglitazonu gydomiems pacientams šiek tiek sumažėjo vidutinis hemoglobino kiekis (4% santykinis sumažėjimas) ir hematokrito rodmuo (4,1% santykinis sumažėjimas), atitinkantys kraujo praskiedimą. Lyginamųjų pioglitazono klinikinių tyrimų metu panašių pokyčių atsirado ir vartojantiems metformino (santykinis hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas buvo atitinkamai 3–4% ir 3,6–4,1%), o mažesnių pokyčių - vartojantiems sulfonilkarbamido ar insulino (santykinis hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas buvo atitinkamai 1–2% ir 1–3,2%).

Hipoglikemija

Dėl jautrumo insulinui padidėjimo, pacientams, kurie terapijos dviem arba trimis geriamaisiais preparatais metu pioglitazono vartoja kartu su sulfonilkarbamidu arba kurie terapijos dviem preparatais metu pioglitazono vartoja kartu su insulinu, gali grėsti nuo dozės dydžio priklausoma hipoglikemija, todėl gali reikėti mažinti sulfonilkarbamido arba insulino dozę.

Akies sutrikimai

Tiazolidindionais, įskaitant pioglitazoną, gydant po to, kai jie pateko į rinką, buvo diabeto sukeltos tinklainės dėmės edemos ir su tuo susijusio regos aštrumo sumažėjimu, pasireiškimo arba pasunkėjimo atvejų. Daugumai tokių pacientų pasireiškė ir periferinė edema. Ar tarp pioglitazono vartojimo ir tinklainės dėmės edemos tiesioginis ryšys yra, ar ne, neaišku, tačiau pacientui informavus apie regos aštrumo sumažėjimą, gydytojai turi pagalvoti apie tinklainės dėmės edemos galimybę ir pasiūsti pacientą oftalmologiniam ištyrimui.

Kitos

Bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reakcijų, įvykusių dvigubai aklu būdu atlikto atsitiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau negu 8100 pioglitazonu ir 7400 lyginamuoju vaistiniu preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, metu, analizė rodo kaulų lūžio dažnio padidėjimą moterims.

Iš pioglitazonu gydytų moterų kaulų lūžis įvyko 2,6% iš vartojusių lyginamojo preparato 1,7%. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3% ir 1,5%).

100 moterų, vartojusių pioglitazono, per metus kaulų lūžių dažnis buvo 1,9, 100 moterų, vartojusių lyginamojo preparato, - 1,1. Remiantis šiais duomenimis, kaulų lūžio rizikos perviršis 100 pioglitazono vartojusių moterų per metus yra 0,8 atvejai.

3,5 metų trukmės tyrimo PROactive, kuriuo buvo nustatinėjama kardiovaskulinė rizika, metu

pioglitazonu gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo 44/870 (5,1%; 1 lūžis 100 pacienčių per metus), vartojusioms lyginamojo preparato 23/905 (2,5%; 0,5 lūžio 100 pacienčių per metus). Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7% ir 2,1%).

Kai kurie epidemiologiniai tyrimai parodė panašiai padidėjusią kaulų lūžio riziką tiek vyrams, tiek moterims.

Ilgalaikio pacientų gydymo pioglitazonu metu kaulų lūžio riziką reikia turėti omenyje.

Dėl sustiprėjusio insulino poveikio pioglitazonu gydomoms pacientėms, kurioms yra policistinės kiaušidės sindromas, gali atsinaujinti ovuliacija. Šioms pacientėms gali atsirasti pastojimo galimybė. Tokias moteris apie tokį pavojų reikia įspėti ir tuo atveju, jei pacientė nori pastoti ar pastoja, gydymą šiuo preparatu reikia nutraukti (žr. 4.6 skyrių).

Kartu su citochromo P 450 2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) arba induktoriais (pvz., rifampicinu) pioglitazonu reikia gydyti atsargiai. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę. Svarstytinas pioglitazono dozės tikslinimas rekomenduojamų dozių ribose arba diabeto gydymo keitimas (žr. 4.5 skyrių).

Paglitaz tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas reikšmingo poveikio digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikai ar farmakodinamikai nedaro. Jis taip pat neveikia kartu vartojamų sulfonilkarbamido darinių farmakokinetikos ar farmakodinamikos. Tyrimų rezultatai rodo, jog žmogaus organizme svarbiausių indukuojamų citochromo P 450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 preparatas neindukuoja. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad medikamentas neslopina citochromo P 450 potipių. Todėl nesitikima sąveikos su šių fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais, pvz., geriamaisiais kontraceptikais, ciklosporinu, kalcio kanalų blokatoriais ar HMG-CoA reduktazės inhibitoriais.

Pastebėta, kad kartu su pioglitazonu vartojant gemfibrozilio (P 450 2C8 inhibitorius), 3 kartus padidėja pioglitazono AUC. Kadangi tokiu atveju gali padažnėti nuo dozės dydžio priklausomi nepageidaujami reiškiniai, todėl kartu su gemfibroziliu vartojamo pioglitazono dozę gali reikėti mažinti. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę (žr. 4.4 skyrių). Pastebėta, kad kartu su pioglitazonu vartojant rifampicino (P 450 2C8 induktorius), 54% sumažėja pioglitazono AUC. Kartu su rifampicinu vartojamo pioglitazono dozę gali reikėti didinti. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamų žmonių tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti nėštumo metu vartojamo preparato saugumą. Tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas lėtina gyvūnų vaisiaus augimą. Manoma, kad to priežastis gali būti ta, kad pioglitazonas mažina vaikingumo laikotarpiu patelėms atsirandančią hiperinsulinemiją ir padidėjusį atsparumą insulinui, todėl augimui būtinų metabolinių medžiagų į vaisių patenka mažiau. Nežinoma, ar šis veikimo būdas svarbus žmonėms, todėl nėščių moterų pioglitazonu gydyti negalima.

Žindymas

Nustatyta, jog pioglitazono patenka į žindančių žiurkių pieną. Nežinoma, ar jo patenka į moters pieną, todėl žindyvėms pioglitazono vartoti negalima.

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų vaisingumo tyrimų metu poveikio poravimuisi, apvaisinimui ar vaisingumo indeksui nebuvo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pioglitazonas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai, kuriems buvo regėjimo sutrikimų, turi būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, kurios dvigubai aklu būdu atliktų tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams pasireiškė dažniau ($\geq 0,5\%$), negu vartojantiems placebo, ir buvo dažnesnės nei pavieniai atvejai, išvardytos žemiau, remiantis MedDRA priimtais terminais, pagal organų sistemas ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinami šitaip:

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)
- Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)
- Labai reti ($< 1/10\,000$)
- Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos dažnio ir sunkumo mažėjimo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
Infekcijos ir infestacijos					
viršutinių kvėpavimo takų infekcija	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
bronchitas					dažni
sinusitas	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai					
anemija					
Imuninės sistemos sutrikimai					
padidėjęs jautrumas ir alerginės reakcijos ¹	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai					

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
hipoglikemija			nedažni	labai dažni	dažni
apetito padidėjimas			nedažni		
Nervų sistemos sutrikimai					
hipestezija	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
galvos skausmas		dažni	nedažni		
galvos svaigimas			dažni		
nemiga	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Akių sutrikimai					
regos sutrikimas ²	dažni	dažni	nedažni		
tinklainės dėmės edema ³	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai					
galvos sukimasis			nedažni		
Širdies sutrikimai					
širdies nepakankamumas ⁴					dažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)					
šlapimo pūslės vėžys	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni	nedažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai					
D dusulys					dažni
Virškinimo trakto sutrikimai					
vidurių pūtimas		nedažni	dažni		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai					
prakaitavimas			nedažni		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo					

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis priklausantis nuo gydymo režimo				
	Monoterapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
audinio sutrikimai					
kaulų lūžis ⁵	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
artralgija		dažni		dažni	dažni
nugaros skausmas					dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					
hematurija		dažni			
gliukozurija			nedažni		
proteinurija			nedažni		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai					
erekcijos funkcijos sutrikimas		dažni			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai					
edema					labai dažni
nuovargis			nedažni		
Tyrimai					
kūno svorio padidėjimas ⁶	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas kraujyje				dažni	
pieno rūgšties dehidrogenazės kiekio padidėjimas			nedažni		
alaninaminotransferazės padidėjimas ⁷	dažnis nežinomas	ažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

¹ Po vaisto pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas pacientams, vartojusiems pioglitazoną. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioneurozine edema bei dilgėline.

² Regos sutrikimas, priklausantis nuo gliukozės kiekio kraujyje pokyčio ir pasireiškiantis dėl laikino lęšiuko standumo ir refrakcijos indekso pokyčio, pasireiškė daugiausiai gydymo pradžioje, kaip ir

vartojant kitokį gliukozės kiekį kraujyje mažinantį gydymą.

³ Vienerių metų kontrolinių klinikinių tyrimų, atliktų dvigubai aklų būdu, metu 6–9% pacientų, gydytų pioglitazonu, pasireiškė edema. Jos dažnis lyginamųjų grupių tiriamiesiems (vartojusiems sulfonilkarbamido arba metformino) buvo 2–5%. Edema paprastai buvo silpna ar vidutinė dėl jos gydymo dažniausiai nutraukti nereikėjo.

⁴ Kontrolinių klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis buvo toks pat, kaip vartojusiems placebo, metformino ar sulfonilkarbamido, tačiau gydymą papildžius insulinu, dažnis padidėjo. Pasekmių tyrimo metu pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti sirgo sunkia arterijų liga, gydymą medikamentais, tarp kurių buvo insulinas, papildžius pioglitazonu, sunkus širdies nepakankamumas pasireiškė 1,6% dažniau, negu papildžius placebo. Tačiau dėl to šio tyrimo metu mirštamumas nepadidėjo. Šio tyrimo metu pacientams, vartojusiems pioglitazono ir insulino, didesnis procentas širdies nepakankamumo atvejų buvo stebėtas ≥ 65 metų pacientams palyginti su jaunesniais nei 65 metų (9,7 % palyginti su 4,0 %). Pacientams, vartojusiems insulino be pioglitazono, širdies nepakankamumo dažnis buvo 8,2 % ≥ 65 metų amžiaus palyginti su 4,0 % jaunesniais nei 65 metų. Įdiegus pioglitazoną į rinką, jo vartojantiems pacientams širdies nepakankamumas pasireiškė ir buvo dažnesnis pioglitazono vartojusiems kartu su insulinu arba pacientams, sirgusiems širdies nepakankamumu.

⁵ Atlikta bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reakcijų, įvykusių dvigubai aklų būdu atlikto atsitiktinių imčių kontrolinio (poveikis lygintas su lyginamojo preparato) klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau negu 8100 pioglitazonu ir 7400 lyginamuoju vaistiniu preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, analizė. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo didesnis, atitinkamai (2,6%) ir (1,7%) Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3% ir 1,5%). 3,5 metų trukmės tyrimo PROactive metu pioglitazonu gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo 44/870 (5,1%), vartojusioms lyginamojo preparato - 23/905 (2,5%). Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7% ir 2,1%).

⁶ Kontrolinių klinikinių tyrimų (poveikis lygintas su kitokio veiklaus preparato sukeliama poveikiu) metu vien pioglitazono vartojusių ligonių kūno svoris per metus padidėjo 2–3 kg. Panašiai kūno svoris padidėjo ir lyginamosios grupės pacientų, vartojusių sulfonilkarbamido. Kompleksinio gydymo rezultatai yra tokie: metforminu gydomų ligonių, pradėjusių vartoti pioglitazono, kūno svoris per metus padidėjo vidutiniškai 1,5 kg, sulfonilkarbamidu gydomų ligonių - 2,8 kg. Lyginamųjų grupių tyrimų rezultatai yra tokie: metforminu gydomų pacientų, pradėjusių vartoti sulfonilkarbamido, kūno svoris per metus padidėjo vidutiniškai 1,3 kg, sulfonilkarbamidu gydomų ligonių – sumažėjo vidutiniškai 1 kg.

⁷ Klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojantiems pacientams daugiau kaip tris kartus viršijanti viršutinę normos ribą ALAT koncentracija atsirado tiek pat dažnai, kaip vartojantiems placebo, tačiau rečiau negu lyginamųjų grupių pacientams, vartojantiems metformino ar sulfonilkarbamido. Gydant pioglitazonu, vidutinis kepenų fermentų kiekis sumažėjo. Pavieniai kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir kepenų ląstelių disfunkcijos atvejai pastebėti po vaisto patekimo į rinką. Nors labai retai gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius atvejus, tarp jų ir vaisto vartojimo priežastinis ryšys nenustatytas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Klinikinių tyrimų metu kai kurie pacientai vartojo didesnę paros dozę, negu rekomenduojama didžiausia, t. y. 45 mg. Gydytas didžiausia doze, t. y. po 120 mg per parą 4 dienas iš eilės, po to po 180 mg per parą 7 dienas iš eilės, nebuvo susijęs su jokiais simptomais.

Hipoglikemija galima pioglitazono vartojant kartu su sulfonilkarbamidų dariniais ar insulinu.

Priemonės simptomams šalinti

Perdozavus reikia taikyti simptominių ir įprastinį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai diabetui gydyti, gliukozės kiekį kraujyje mažinantys preparatai, išskyrus insuliną, ATC kodas – A10BG03.

Veikimo mechanizmas

Pioglitazonas veikia mažindamas atsparumą insulinui. Manoma, kad jis aktyvina specifinius branduolio receptorių (peroksisomų proliferatoriaus aktyvinamus gama receptorių), todėl didėja gyvūnų kepenų, riebalinių ir skeleto raumenų ląstelių jautrumas insulinui. Nustatyta, kad tuomet, kai yra atsparumas insulinui, pioglitazonas mažina gliukozės išsiskyrimą iš kepenų ir didina gliukozės įsisavinimą periferijoje.

Farmakodinaminis poveikis

2-ojo tipo diabetu sergantiems pacientams pioglitazonas pagerina gliukozės kiekio reguliavimą nevalgius ir po valgio. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas yra susijęs su insulino kiekio sumažėjimu kraujo plazmoje nevalgius ir po valgio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginama monoterapija pioglitazonu ir gliklazidu, buvo pratęstas iki dvejų metų, kad būtų galima įvertinti per kiek laiko gydymas taps neefektyvus (gydymas laikomas neefektyviu, kai po pirmųjų 6 gydymo mėnesių nustatoma $HbA_{1c} \geq 8,0\%$). Kaplan-Meier analizė parodė, kad pacientams, vartojusiems gliklazido lyginant su vartojusiais pioglitazonu, gydymas greičiau tapdavo neefektyvus. Glikemijos kontrolė išliko normali ($HbA_{1c} < 8,0\%$) dvejus metus 69% pacientų, vartojusių pioglitazono, lyginant su 50% pacientų, vartojusių gliklazido. Dvejų metų trukmės klinikiniuose tyrimuose, lyginant pioglitazoną su gliklazidu, skiriant juos kaip priedą prie metformino, buvo nustatyta, kad po vienerių metų glikemijos kontrolė, matuojant HbA_{1c} pokytį nuo pradinio lygio, buvo panaši abiejose gydymo grupėse. Antraisiais metais HbA_{1c} rodmens blogėjimo greitis pioglitazono grupėje buvo mažesnis, nei gliklazido.

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu pacientai, kuriems po 3 mėn. optimizuojamojo gydymo insulinu gliukozės kontrolė kraujyje buvo nepakankama, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: viena jų 12 mėn. buvo gydyta pioglitazonu, kita - placebo. Pioglitazonu gydytiems, palyginti su vartojusiais vien insulino, pacientams HbA_{1c} sumažėjo vidutiniškai 0,45% ir jiems reikėjo mažesnės insulino dozės.

HOMA analizė rodo, kad pioglitazonas pagerina beta ląstelių funkciją bei padidina audinių jautrumą insulinui. Tyrimų rezultatai rodo, jog dvejus metus vartojamo preparato poveikis išlieka.

Vienerių metų trukmės klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas pastoviai statistiškai reikšmingai mažina albumino/kreatinino santykį, lyginant su pradiniais dydžiais.

Pioglitazono poveikis 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo tirtas nedidelio 18

savaičių klinikinio tyrimo metu (monoterapija 45 mg pioglitazono doze lyginta su gydymu placebo). Pioglitazono vartojimas buvo susijęs su ženkliai kūno svorio padidėjimu. Vidaus organų riebalų kiekis labai sumažėjo, o ne pilvo riebalų masė padidėjo. Panašus riebalų pasiskirstymo pokytis vartojant pioglitazono buvo lydimas jautrumo insulinui padidėjimo. Daugelio klinikinių tyrimų metu pioglitazono vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, kraujo plazmoje sumažėjo trigliceridų bei laisvųjų riebalų rūgščių kiekis, padidėjo DTL cholesterolio koncentracija ir šiek tiek, tačiau klinikai nereikšmingai, padidėjo MTL cholesterolio kiekis.

Iki 2 metų trukmės klinikiniuose tyrimuose buvo nustatyta, kad pioglitazonas sumažina bendrą plazmos trigliceridų ir laisvųjų riebiųjų rūgščių kiekį bei padidina DTL cholesterolio kiekį, lyginant su placebo, metforminu ar gliklazidu. Pioglitazonas nesukėlė statistškai reikšmingo MTL cholesterolio kiekio padidėjimo lyginant su placebo, tuo tarpu metforminas ir gliklazidas MTL cholesterolio kiekį sumažino. 20 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas ne tik sumažina trigliceridų kiekį nevalgius, bet ir sumažina hipertrigliceridemiją po valgio, veikdamas tiek absorbuotus, tiek kepenyse sintezuotus trigliceridus. Šis poveikis nepriklauso nuo pioglitazono poveikio glikemijai ir kitaip nei glibenklamido atveju yra statistškai reikšmingas.

PROactive tyrimu buvo nustatinėtos gydymo pasekmės kardiovaskulinei sistemai. Tyrime dalyvavo 5238 II tipo cukriniu diabetu sergantys ligoniniai, kuriems prieš pradedant gydyti buvo sunki stambųjų kraujagyslių liga. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės tiriamiesiems jau taikomas gydymas nuo diabeto ir kardiovaskulinės sistemos ligos buvo papildytas pioglitazonu, kitos - placebo ir taip buvo gydoma ne ilgiau kaip 3,5 metų. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 62 metai, vidutinė diabeto trukmė - 9,5 metų. Maždaug trečdalis ligonių buvo gydomi insulino ir metformino arba (ir) sulfonilkarmabido dariniu. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami tie pacientai, kurie buvo patyrę vieną ar daugiau iš šių sutrikimų: miokardo infarktas, smegenų insultas, perkutaninė chirurginė širdies procedūra arba širdies vainikinių arterijų sutavimas, ūminis koronarinis sindromas, koronarinė širdies liga, obstrukcinė periferinių arterijų liga. Beveik pusė tiriamųjų buvo patyrę miokardo infarktą, maždaug 20% - smegenų insultą. Apie pusę tyrime dalyvavusių pacientų turėjo mažiausiai du įtraukimo į tyrimą kardiovaskulinės sistemos kriterijus. Beveik visi (95%) tiriamieji vartojo kardiovaskulinę sistemą veikiančių vaistinių preparatų (beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių, angiotenzino II antagonistų, kalcio kanalų blokatorių, nitratų, diuretikų, acetilsalicilo rūgšties, statinų arba fibratų).

Nors, atsižvelgiant į sudėtinę vertinamąją baigtį, t. y. mirštamumo dėl bet kokių priežasčių, nemirtino miokardo infarkto, smegenų insulto, ūminio koronarinio sindromo, didelės kojos dalies amputacijos, širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos ir kojų kraujagyslių revaskuliarizacijos dažnį, tyrimas nepavyko, tačiau jo rezultatai rodo, kad ilgalaikio pioglitazono vartojimo metu nerimo dėl kardiovaskulinės sistemos kilti neturėtų. Vis dėlto edemos, kūno svorio didėjimo ir širdies nepakankamumo dažnis padidėjo. Mirštamumo dėl širdies nepakankamumo dažnis šio tyrimo metu nepadidėjo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su pioglitazonu visuose II tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų pogrupiuose. Žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas pioglitazonas greitai absorbuojamas, nepakitusio preparato didžiausia koncentracija kraujo plazmoje paprastai atsiranda praėjus 2 val. po vartojimo. Vartojant 2-60 mg dozes, koncentracija kraujo plazmoje didėja proporcingai dozės dydžiui. Pusiausvyrinė koncentracija nusistovi po 4–7 vartojimo dienų. Vartojant kartotines dozes, nei preparato, nei jo metabolitų organizme nesikaupia. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus biologinis prieinamumas yra didesnis kaip 80%.

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad žmogaus organizme preparato pasiskirstymo tūris yra 0,25 l/kg. Daug pioglitazono ir aktyvių jo metabolitų (> 99 %) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

Biotransformacija

Daug pioglitazono metabolizuojama kepenyse hidroksilinant alifatinės metileno grupes. Metabolizmas vyksta daugiausia veikiant citochromo P450 2C8 izofermentams ir mažiau kitiems izofermentams. Trys iš šešių nustatytų metabolitų yra aktyvūs (M-II, M-III, M-IV). Atsižvelgiant į aktyvumą, koncentraciją ir jungimąsi su baltymais, pioglitazono ir M-III metabolito indėlis į veiksmingumą yra vienodas. Atsižvelgiant į tuos pačius kriterijus, M-IV metabolito veiksmingumas yra maždaug 3 kartus mažesnis už pioglitazono, o santykinis M-II veiksmingumas yra labai mažas.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pioglitazonas neslopina jokių citochromo P 450 fermentų potipių. Pagrindinių indukuojamųjų žmogaus P 450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 neindukuoja.

Sąveikos tyrimai parodė, kad pioglitazonas reikšmingai neveikia digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikos ir farmakodinamikos. Pastebėta, kad kartu su gemfibroziliu (citochromo P 450 2C8 inhibitorius) arba rifampicinu (citochromo P 450 2C8 induktorius) vartojamo pioglitazono koncentracija kraujo plazmoje atitinkamai didėja arba mažėja (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Iš žmogaus, išgėrusio žymėto pioglitazono preparato, organizmo daugiausia radioaktyviojo žymens išsiskyrė su išmatomis (55%) ir mažiau (45%) su šlapimu. Tiriant gyvūnus, nustatyta, kad nepakitusio pioglitazono su šlapimu ir išmatomis išsiskiria mažai. Žmogaus kraujo plazmoje nepakitusio pioglitazono pusinės eliminacijos laikas yra 5-6 val., bendras aktyviųjų metabolitų – 16-23 val.

Senyvi žmonės

65 metų ir vyresnių žmonių organizme farmakokinetika tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, yra tokia pat kaip jaunesnių žmonių.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kraujo plazmoje pioglitazono ir jo metabolitų koncentracija būna mažesnė negu sveikų asmenų, bet nepakitusio preparato klirensas yra panašus. Taigi laisvojo (nesusijungusio) pioglitazono koncentracija nekinta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tokių pacientų kraujo plazmoje bendra pioglitazono koncentracija nekinta, bet preparato pasiskirstymo tūris yra didesnis. Dėl to vidinis klirensas yra mažesnis, o neprisijungusio pioglitazono frakcija didesnė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinio poveikio tyrimų metu pelėms, žiurkėms, šunims ir beždžionėms, vartojusiems kartotines dozes, nuolat padidėjo kraujo plazmos tūris ir dėl to kraujas prasiskiedė, pasireiškė anemija ir laikina ekcentrinė širdies hipertrofija. Be to, stebėtas didesnis riebalų atsidedimas ir infiltracija. Tokių pokyčių atsirado įvairioms gyvūnų rūšims, kai vaisto koncentracija plazmoje buvo ≤ 4 kartus didesnė negu ekspozicija gydomo žmogaus organizme. Tyrimų metu pioglitazonas sulėtino gyvūnų vaisaus augimą. Manoma, jog to priežastis yra ta, kad pioglitazonas mažina vaikingumo laikotarpį patelėms atsirandančią hiperinsulinemiją ir padidėjusį atsparumą insulinui, todėl augimui būtinų metabolinių medžiagų į vaisių patenka mažiau.

Plačių tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio pioglitazonas nesukėlė. Ne ilgiau kaip 2 metus pioglitazono vartojusiems žiurkių patinams ir patelėms padaugėjo šlapimo pūslės epitelio hiperplazijos atvejų, patinams - dar ir navikų atvejų.

Šlapimo akmenų susidarymas ir buvimas, taip pat tolesnis dirginimas ir hiperplazija buvo postuluojami kaip mechanistinis pagrindas žiurkių patinų navikams atsirasti. 24 mėnesių mechanistinis tyrimas parodė, kad, duodant žiurkių patinams pioglitazono, padidėjo šlapimo pūslės hiperplazinių pokyčių dažnis. Maisto davinio parūgštinimas reikšmingai sumažino, bet nepanaikino navikų atsiradimo galimybes. Mikrokristalų buvimas pasunkino hiperplazinį atsaką, bet tai nebuvo laikoma svarbiausia hiperplazinių pokyčių priežastimi. Negalima atmesti duomenų apie žiurkių patinams navikus sukeliantį poveikį svarbos žmonėms.

Pelių patinams ir patelėms tumorogeninio poveikio preparatas nesukėlė. Šunims ar beždžionėms, pioglitazoną vartojusiems ne ilgiau kaip 12 mėnesių, šlapimo pūslės hiperplazijos atvejų nebuvo.

Naudojant gyvūnų šeiminės adenomatozinės polipozės (FAP) modelį, nustatyta, kad gydant kitais tiazolidindionais padidėja naviko išplitimas storojoje žarnoje. Šių rezultatų reikšmė nežinoma.

Pavojaus aplinkai įvertinimas (PAI): jokio pavojaus aplinkai klinikoje vartojant pioglitazono nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas (E572)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

OPA/Al/PVC-Al folijos lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 56, 60, 90 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2012 m. kovo 23 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Suteikiant šio vaistinio preparato rinkodaros teisę periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų nereikalaujama. Tačiau rinkodaros teisės turėtojas teikia šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus, jei preparatas įtrauktas į Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytą Sąjungos referencinių datų sąrašą (*EURD*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

RTT įsipareigoja pateikti mokomosios medžiagos rinkinį, skirtą visiems gydytojams, kurie, tikėtina, skirs vartoti pioglitazono. Prieš vaistinį preparatą skiriančio specialisto vadovo išplatšinimą kiekvienoje šalyje narėje RTT mokomosios medžiagos turinį ir formatą bei komunikacijos planą turi suderinti su nacionalinėmis kontroliuojančiomis institucijomis.

- Šio mokomosios medžiagos rinkinio tikslas – sustiprinti žinias apie svarbią žinomą šlapimo pūslės vėžio ir širdies nepakankamumo riziką bei bendrąsias rekomendacijas, kuriomis siekiama optimizuoti naudos ir rizikos ribą kiekvienam pacientui.
- Gydytojams skirtame mokomosios medžiagos rinkinyje turi būti preparato charakteristikų santrauka, pakuotės lapelis ir vaistinio preparato skiriančio specialisto vadovas.

Vaistinio preparato skiriančio specialisto vadove turi būti pabrėžiama toliau išvardyta informacija.

- Pacientų atrankos kriterijai, įskaitant informaciją, kad pioglitazono negalima vartoti kaip pirmiausia pasirenkamo vaisto, bei pabrėžiant būtinybę reguliariai vertinti gydymo naudą.
- Šlapimo pūslės vėžio rizika ir svarbūs patarimai apie tokios rizikos mažinimą,
- Širdies nepakankamumo rizika ir svarbūs patarimai apie tokios rizikos mažinimą,
- Būtinybė pioglitazono atsargiai skirti senyviems žmonėms, atsižvelgiant į su amžiumi susijusią riziką (ypač šlapimo pūslės vėžį, kaulų lūžimus ir širdies nepakankamumą).

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Neberegiſtruotas vaiſinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Paglitaz 15 mg tabletės

Pioglitazonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

14 tablečių

28 tablečių

30 tablečių

56 tablečių

60 tablečių

90 tablečių

98 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŖYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Paglitaz 15 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paglitaz 15 mg tabletės

Pioglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paglitaz 30 mg tabletės

Pioglitazonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

14 tablečių

28 tabletės

30 tablečių

56 tabletės

60 tablečių

90 tablečių

98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŖYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Paglitaz 30 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paglitaz 30 mg tabletės

Pioglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Paglitaz 45 mg tabletės

Pioglitazonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 45 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

14 tablečių

28 tabletės

30 tablečių

56 tabletės

60 tablečių

90 tablečių

98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Paglitaz 45 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Paglitaz 45 mg tabletės

Pioglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Paglitaz 15 mg tabletės

Pioglitazonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Paglitaz ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Paglitaz
3. Kaip vartoti Paglitaz
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Paglitaz
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Paglitaz ir kam jis vartojamas

Paglitaz sudėtyje yra pioglitazono. Tai yra vaistas nuo diabeto, vartojamas 2-ojo tipo (nuo insulino nepriklausomam) cukriniam diabetui gydyti, kai metforminas netinka arba nėra pakankamai veiksmingas. Šio tipo diabetu paprastai suserga suaugę žmonės.

Sergantiesiems 2-ojo tipo diabetu Paglitaz padeda reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje, skatindamos organizmą geriau panaudoti jo gaminamą insuliną. Pradėjus jį vartoti, po 3-6 mėnesių Jūsų gydytojas patikrins, ar Paglitaz veikia.

Paglitaz gali būti skiriamas vienas pacientams, kurių negalima gydyti metforminu, ir kurių cukraus kiekis kraujyje nepakankamai kontroliuojamas dieta ir fiziniais pratimais arba gali būti vartojamas kartu su kitais vaistais (pvz., metforminu, sulfonilkarbamidu ar insulinu), kurie nepakankamai veiksmingai kontroliuoja cukraus kiekį kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Paglitaz

Paglitaz vartoti negalima

- jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) pioglitazonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate arba kada nors anksčiau sirgote širdies nepakankamumu.
- jeigu sergate kepenų liga.
- jeigu Jums yra buvusi diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, sukelianti greitą svorio kritimą, pykinimą arba vėmimą).
- jeigu sergate arba kada nors sirgote šlapimo pūslės vėžiu.
- jeigu Jūsų šlapime yra kraujo, ir gydytojas dar neištyrė.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Paglitaz

- jeigu Jums kaupiasi vanduo (skysčių susilaikymas) arba Jums yra problemų dėl širdies nepakankamumo, ypač jei esate vyresnis nei 75 metų amžiaus. Jei Jūs vartojate vaistus nuo uždegimo, kurie taip pat gali sukelti skysčių susilaikymą ir patinimą, turite taip pat pasakyti gydytojui.

- jeigu Jums yra tam tikra diabeto sukelta akies liga, vadinama tinklainės dėmės edema (vidinio akies obuolio dangalo patinimas).
- jeigu Jūsų kiaušidėse yra cistų (policistinės kiaušidės sindromas). Vartojant Paglitaz iš kiaušidžių gali vėl pradėti išeiti kiaušinėliai, todėl gali būti didesnė galimybė pastoti. Jeigu tai tinka Jums, naudokite apsisaugojimą nuo pastojimo, kad išvengtumėte neplanuoto nėštumo galimybes.
- jeigu Jūs sergate kepenų ar širdies liga. Prieš pradėdami vartoti Paglitaz Jums turės paaimti kraujo mėginių kepenų funkcijai patikrinti. Šis patikrinimas gali būti su protarpiais kartojamas. Kai kuriems pacientams, ilgai sirgusiems cukriniu diabetu ir širdies liga arba anksčiau patyrusiems smegenų insultą, gydymo Paglitaz ir kartu insulinu metu pasireiškė širdies nepakankamumas. Jeigu atsirastų širdies nepakankamumo požymių, pvz., neįprastas dusulys, greitas kūno svorio didėjimas ar vietinis patinimas (edema), kuo greičiau informuokite gydytoją.

Jeigu Paglitaz vartosite kartu su kitais vaistais diabetui gydyti, labiau tikėtina, kad cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali sumažėti žemiau normalaus lygio (hipoglikemija).

Jums taip pat gali sumažėti raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (anemija).

Kaulų lūžiai

Didesnis kaulų lūžių dažnis pastebėtas pioglitazono vartojusiems pacientams, ypač moterims.

Gydytojas, gydymas Jus nuo diabeto, tai turės omenyje.

Vaikams ir paaugliams

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Kiti vaistai ir Paglitaz

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymo Paglitaz metu toliau vartoti kitų vaistų dažniausiai galima. Tačiau tam tikri vaistai gali itin paveikti cukraus kiekį Jūsų kraujyje:

- gemfibrozilis (vartojamas cholesteroliui mažinti)
- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei ir kitoms infekcijoms gydyti).

Jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums bus pamatuotas cukraus kiekis kraujyje ir gali būti, kad reikės pakeisti Paglitaz dozę.

Paglitaz vartojimas su maistu ir gėrimais

Preparato galite vartoti valgant ar kitu laiku. Tabletes nurykite užgerdami stikline vandens.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jūsų gydytojas patars nutraukti šio vaisto vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pioglitazonas neveikia gebos vairuoti ar valdyti mechanizmus, bet būkite atsargūs, jei yra buvę regėjimo nenormalumų.

Paglitaz sudėtyje yra laktozės monohidrato.

Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti Paglitaz.

3. Kaip vartoti Paglitaz

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reikia gerti po vieną tabletę kartą per parą. Prireikus gydytojas gali liepti vartoti kitokią dozę. Jei Jums atrodo, kad Paglitaz veikia per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu Paglitaz reikės vartoti kartu su kitais vaistais nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinu, chlorpropamidu, glibenklamidu, gliklazidu, tolbutamidu), gydytojas nurodys, ar reikia mažinti vartojamų preparatų dozę.

Gydymo Paglitaz metu gydytojas lieps reguliariais intervalais atlikinėti kraujo tyrimus. Atsižvelgęs į jų rezultatus, jis nustatys, ar normali Jūsų kepenų veikla.

Jeigu Jūs laikotės diabetikų dietos, jos reikia laikytis ir vartojant Paglitaz. Reguliariai sekite savo kūno svorį. Jeigu jis padidėja, pasakykite gydytojui.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Ką daryti pavartojus per didelę Paglitaz dozę?

Jei atsitiktinai išgersite per daug Paglitaz tablečių arba jeigu jų išgers kitas žmogus arba vaikas, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką. Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali nukristi žemiau normos ribos ir jis gali būti padidintas vartojant cukraus. Jums rekomenduojama su savimi nešiotis šiek tiek cukraus gabaliukų, saldinių, sausainių arba saldžių vaisių sulčių.

Pamiršus pavartoti Paglitaz

Stenkitės Paglitaz kasdien gerti taip, kaip gydytojo skirta. Praleidę dozę, kitą dozę gerkite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Paglitaz

Tam kad tinkamai veikėtų Paglitaz reikia vartoti kasdien. Jeigu nustosite vartoti Paglitaz, Jūsų cukraus kiekis kraujyje gali padidėti. Prieš nutraukiant šį gydymą pasikalbėkite su savo gydytoju.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuriems pacientams pasireiškė šie rimti šalutinio poveikio atvejai:

Širdies nepakankamumas dažniausia pasireiškia pacientams (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 žmonių), kurie Paglitaz naudojo kartu su insulinu. Pasireiškę simptomai: neįprastas dusulys, staigus svorio padidėjimas arba lokalus audinių patinimas (edema). Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, ypač jei esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pacientams, vartojusiems Paglitaz, šlapimo pūslės vėžys pasireiškė nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 100 žmonių). Požymiai ir simptomai yra šie: kraujas Jūsų šlapime, skausmas šlapinantis arba staigus noras šlapintis. Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Lokalus audinių patinimas (edema) taip pat dažnai pasireiškia pacientams, naudojantiems Paglitaz kartu su insulinu. Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Moterys, vartojusios Paglitaz, dažnai patiria kaulų lūžių (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 žmonių). Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Regos sutrikimas dėl akies dugno paburkimo (arba susikaupusio skysčio) (dažnis nežinomas) – šis

simptomas taip pat pasireiškė pacientams, vartojusiems Paglitaz. Jei šis simptomas pasireiškė pirmą kartą, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją. Be to, jei rega jau buvo sutrikusi ir simptomas sunkėja, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Buvo gauta pranešimų apie alergines reakcijas (dažnis nežinomas) pacientams, vartojusiems Paglitaz. Jei Jums prasidėjo sunki alerginė reakcija - dilgėlinė bei veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti kvėpavimą arba rijimą, nutraukite šio vaisto vartojimą ir kuo greičiau pasitarkite su savo gydytoju.

Kiti šalutiniai poveikiai, pasireiškę kai kuriems Paglitaz vartojusiems pacientams:

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- kvėpavimo takų infekcija;
- regos sutrikimas;
- svorio padidėjimas;
- nutirpimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- sinusų uždegimas (sinusitas);
- sunkumas užmigti (nemiga).

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- kepenų fermentų padaugėjimas;
- alerginės reakcijos.

Žemiau nurodyti papildomi šalutinio poveikio atvejai, pasireiškę kai kuriems pacientams, vartojusiems Paglitaz kartu su kitais vaistais nuo diabeto:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių)

- cukraus kiekio sumažėjimas kraujyje (hipoglikemija).

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- sąnarių skausmas;
- impotencija;
- nugaros skausmas;
- dusulys;
- nedidelis raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas;
- vidurių pūtimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- gliukozės atsiradimas šlapime, baltymų atsiradimas šlapime;
- padidėję fermentų rodmenys;
- galvos sukimasis;
- prakaitavimas;
- nuovargis;
- padidėjęs apetitas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Paglitaz

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Paglitaz sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pioglitazonas. Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, hidroksipropilceliuliozė (E463), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas (E572).

Paglitaz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tabletės yra baltos ar beveik baltos, apvalios, nuožulniais kraštais, vienoje tabletės pusėje yra įspaudas „15“, tabletės skersmuo 7,0 mm.

Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 56, 60, 90 arba 98 tabletės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Paglitaz 30 mg tabletės

Pioglitazonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Paglitaz ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Paglitaz
3. Kaip vartoti Paglitaz
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Paglitaz
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Paglitaz ir kam jis vartojamas

Paglitaz sudėtyje yra pioglitazono. Tai yra vaistas nuo diabeto, vartojamas 2-ojo tipo (nuo insulino nepriklausomam) cukriniam diabetui gydyti, kai metforminas netinka arba nėra pakankamai veiksmingas. Šio tipo diabetu paprastai suserga suaugę žmonės.

Sergantiesiems 2-ojo tipo diabetu Paglitaz padeda reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje, skatindamos organizmą geriau panaudoti jo gaminamą insuliną. Pradėjus jį vartoti, po 3-6 mėnesių Jūsų gydytojas patikrins, ar Paglitaz veikia.

Paglitaz gali būti skiriamas vienas pacientams, kurių negalima gydyti metforminu, ir kurių cukraus kiekis kraujyje nepakankamai kontroliuojamas dieta ir fiziniais pratimais arba gali būti vartojamas kartu su kitais vaistais (pvz., metforminu, sulfonilkarbamidu ar insulinu), kurie nepakankamai veiksmingai kontroliuoja cukraus kiekį kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Paglitaz

Paglitaz vartoti negalima

- jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) pioglitazonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate arba kada nors anksčiau sirgote širdies nepakankamumu.
- jeigu sergate kepenų liga.
- jeigu Jums yra buvusi diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, sukelianti greitą svorio kritimą, pykinimą arba vėmimą).
- jeigu sergate arba kada nors sirgote šlapimo pūslės vėžiu.
- jeigu Jūsų šlapime yra kraujo, ir gydytojas dar neištyrė.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Paglitaz

- jeigu Jums kaupiasi vanduo (skysčių susilaikymas) arba Jums yra problemų dėl širdies nepakankamumo, ypač jei esate vyresnis nei 75 metų amžiaus. Jei Jūs vartojate vaistus nuo uždegimo, kurie taip pat gali sukelti skysčių susilaikymą ir patinimą, turite taip pat pasakyti

- gydytojui.
- jeigu Jums yra tam tikra diabeto sukelta akies liga, vadinama tinklainės dėmės edema (vidinio akies obuolio dangalo patinimas).
- jeigu Jūsų kiaušidėse yra cistų (policistinės kiaušidės sindromas). Vartojant Paglitaz iš kiaušidžių gali vėl pradėti išeiti kiaušinėliai, todėl gali būti didesnė galimybė pastoti. Jeigu tai tinka Jums, naudokite apsisaugojimą nuo pastojimo, kad išvengtumėte neplanuoto nėštumo galimybes.
- jeigu Jūs sergate kepenų ar širdies liga. Prieš pradėdant vartoti Paglitaz Jums turės paaimti kraujo mėginį kepenų funkcijai patikrinti. Šis patikrinimas gali būti su protarpiais kartojamas. Kai kuriems pacientams, ilgai sirgusiems cukriniu diabetu ir širdies liga arba anksčiau patyrusiems smegenų insultą, gydymo Paglitaz ir kartu insulinu metu pasireiškė širdies nepakankamumas. Jeigu atsirastų širdies nepakankamumo požymių, pvz., neįprastas dusulys, greitas kūno svorio didėjimas ar vietinis patinimas (edema), kuo greičiau informuokite gydytoją.

Jeigu Paglitaz vartosite kartu su kitais vaistais diabetui gydyti, labiau tikėtina, kad cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali sumažėti žemiau normalaus lygio (hipoglikemija).

Jums taip pat gali sumažėti raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (anemija).

Kaulų lūžiai

Didesnis kaulų lūžių dažnis pastebėtas pioglitazono vartojusiems pacientams, ypač moterims.

Gydytojas, gydymas Jus nuo diabeto, tai turės omenyje.

Vaikams ir paaugliams

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Kiti vaistai ir Paglitaz

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymo Paglitaz metu toliau vartoti kitų vaistų dažniausiai galima. Tačiau tam tikri vaistai gali itin paveikti cukraus kiekį Jūsų kraujyje:

- gemfibrozilis (vartojamas cholesteroliui mažinti)
- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei ir kitoms infekcijoms gydyti).

Jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums bus pamatuotas cukraus kiekis kraujyje ir gali būti, kad reikės pakeisti Paglitaz dozę.

Paglitaz vartojimas su maistu ir gėrimais

Preparato galite vartoti valgant ar kitu laiku. Tabletes nurykite užgerdami stikline vandens.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jūsų gydytojas patars nutraukti šio vaisto vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pioglitazonas neveikia gebos vairuoti ar valdyti mechanizmus, bet būkite atsargūs, jei yra buvę regėjimo nenormalumų.

Paglitaz sudėtyje yra laktozės monohidrato

Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti Paglitaz.

3. Kaip vartoti Paglitaz

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į

gydytoją arba vaistininką.

Reikia gerti po vieną tabletę kartą per parą. Prireikus gydytojas gali liepti vartoti kitokią dozę. Jei Jums atrodo, kad Paglitaz veikia per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu Paglitaz reikės vartoti kartu su kitais vaistais nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinu, chlorpropamidu, glibenklamidu, gliklazidu, tolbutamidu), gydytojas nurodys, ar reikia mažinti vartojamų preparatų dozę.

Gydymo Paglitaz metu gydytojas lieps reguliariais intervalais atlikinėti kraujo tyrimus. Atsižvelgęs į jų rezultatus, jis nustatys, ar normali Jūsų kepenų veikla.

Jeigu Jūs laikotės diabetikų dietos, jos reikia laikytis ir vartojant Paglitaz. Reguliariai sekite savo kūno svorį. Jeigu jis padidėja, pasakykite gydytojui.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Ką daryti pavartojus per didelę Paglitaz dozę

Jei atsitiktinai išgersite per daug Paglitaz tablečių arba jeigu jų išgers kitas žmogus arba vaikas, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką. Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali nukristi žemiau normos ribos ir jis gali būti padidintas vartojant cukraus. Jums rekomenduojama su savimi nešiotis šiek tiek cukraus gabaliukų, saldinių, sausainių arba saldžių vaisių sulčių.

Pamiršus pavartoti Paglitaz

Stenkitės Paglitaz kasdien gerti taip, kaip gydytojo skirta. Praleidę dozę, kitą dozę gerkite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Paglitaz

Tam kad tinkamai veikėtų Paglitaz reikia vartoti kasdien. Jeigu nustosite vartoti Paglitaz, Jūsų cukraus kiekis kraujyje gali padidėti. Prieš nutraukiant šį gydymą pasikalbėkite su savo gydytoju. Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuriems pacientams pasireiškė šie rimti šalutinio poveikio atvejai:

Širdies nepakankamumas dažniausia pasireiškia pacientams (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 žmonių), kurie Paglitaz naudojo kartu su insulinu. Pasireiškę simptomai: neįprastas dusulys, staigus svorio padidėjimas arba lokalus audinių patinimas (edema). Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, ypač jei esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pacientams, vartojusiems Paglitaz, šlapimo pūslės vėžys pasireiškė nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 100 žmonių). Požymiai ir simptomai yra šie: kraujas Jūsų šlapime, skausmas šlapinantis arba staigus noras šlapintis. Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Lokalus audinių patinimas (edema) taip pat dažnai pasireiškia pacientams, naudojantiems Paglitaz kartu su insulinu. Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Moterys, vartojusios Paglitaz, dažnai patiria kaulų lūžių (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 žmonių). Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Regos sutrikimas dėl akies dugno paburkimo (arba susikaupusio skysčio) (dažnis nežinomas) – šis

simptomas taip pat pasireiškė pacientams, vartojusiems Paglitaz. Jei šis simptomas pasireiškė pirmą kartą, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją. Be to, jei rega jau buvo sutrikusi ir simptomas sunkėja, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Buvo gauta pranešimų apie alergines reakcijas (dažnis nežinomas) pacientams, vartojusiems Paglitaz. Jei Jums prasidėjo sunki alerginė reakcija - dilgėlinė bei veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti kvėpavimą arba rijimą, nutraukite šio vaisto vartojimą ir kuo greičiau pasitarkite su savo gydytoju.

Kiti šalutiniai poveikiai, pasireiškę kai kuriems Paglitaz vartojusiems pacientams:

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- kvėpavimo takų infekcija;
- regos sutrikimas;
- svorio padidėjimas;
- nutirpimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- sinusų uždegimas (sinusitas);
- sunkumas užmigti (nemiga).

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- kepenų fermentų padaugėjimas;
- alerginės reakcijos.

Žemiau nurodyti papildomi šalutinio poveikio atvejai, pasireiškę kai kuriems pacientams, vartojusiems Paglitaz kartu su kitais vaistais nuo diabeto:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių)

- cukraus kiekio sumažėjimas kraujyje (hipoglikemija).

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- sąnarių skausmas;
- impotencija;
- nugaros skausmas;
- dusulys;
- nedidelis raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas;
- vidurių pūtimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- gliukozės atsiradimas šlapime, baltymų atsiradimas šlapime;
- padidėję fermentų rodmenys;
- galvos sukimasis;
- prakaitavimas;
- nuovargis;
- padidėjęs apetitas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Paglitaz

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmestinėreikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Paglitaz sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pioglitazonas. Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, hidroksipropilceliuliozė (E463), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas (E572).

Paglitaz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tabletės yra baltos ar beveik baltos, apvalios, nuožulniais kraštais, tabletės skersmuo 8,0 mm.

Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 56, 60, 90 arba 98 tabletės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Nederland

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 32 3 321 63 52 (BE)

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Paglitaz 45 mg tabletės

Pioglitazonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Paglitaz ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Paglitaz
3. Kaip vartoti Paglitaz
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Paglitaz
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Paglitaz ir kam jis vartojamas

Paglitaz sudėtyje yra pioglitazono. Tai yra vaistas nuo diabeto, vartojamas 2-ojo tipo (nuo insulino nepriklausomam) cukriniam diabetui gydyti, kai metforminas netinka arba nėra pakankamai veiksmingas. Šio tipo diabetu paprastai suserga suaugę žmonės.

Sergantiesiems 2-ojo tipo diabetu Paglitaz padeda reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje, skatindamos organizmą geriau panaudoti jo gaminamą insuliną. Pradėjus jį vartoti, po 3-6 mėnesių Jūsų gydytojas patikrins, ar Paglitaz veikia.

Paglitaz gali būti skiriamas vienas pacientams, kurių negalima gydyti metforminu, ir kurių cukraus kiekis kraujyje nepakankamai kontroliuojamas dieta ir fiziniais pratimais arba gali būti vartojamas kartu su kitais vaistais (pvz., metforminu, sulfonilkarbamidu ar insulinu), kurie nepakankamai veiksmingai kontroliuoja cukraus kiekį kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Paglitaz

Paglitaz vartoti negalima

- jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) pioglitazonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate arba kada nors anksčiau sirgote širdies nepakankamumu.
- jeigu sergate kepenų liga.
- jeigu Jums yra buvusi diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, sukelianti greitą svorio kritimą, pykinimą arba vėmimą).
- jeigu sergate arba kada nors sirgote šlapimo pūslės vėžiu.
- jeigu Jūsų šlapime yra kraujo, ir gydytojas dar neištyrė.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Paglitaz

- jeigu Jums kaupiasi vanduo (skysčių susilaikymas) arba Jums yra problemų dėl širdies nepakankamumo, ypač jei esate vyresnis nei 75 metų amžiaus. Jei Jūs vartojate vaistus nuo uždegimo, kurie taip pat gali sukelti skysčių susilaikymą ir patinimą, turite taip pat pasakyti

- gydytojui.
- jeigu Jums yra tam tikra diabeto sukelta akies liga, vadinama tinklainės dėmės edema (vidinio akies obuolio dangalo patinimas).
- jeigu Jūsų kiaušidėse yra cistų (policistinės kiaušidės sindromas). Vartojant Paglitaz iš kiaušidžių gali vėl pradėti išeiti kiaušinėliai, todėl gali būti didesnė galimybė pastoti. Jeigu tai tinka Jums, naudokite apsisaugojimą nuo pastojimo, kad išvengtumėte neplanuoto nėštumo galimybes.
- jeigu Jūs sergate kepenų ar širdies liga. Prieš pradėdant vartoti Paglitaz Jums turės paaimti kraujo mėginį kepenų funkcijai patikrinti. Šis patikrinimas gali būti su protarpiais kartojamas. Kai kuriems pacientams, ilgai sirgusiems cukriniu diabetu ir širdies liga arba anksčiau patyrusiems smegenų insultą, gydymo Paglitaz ir kartu insulinu metu pasireiškė širdies nepakankamumas. Jeigu atsirastų širdies nepakankamumo požymių, pvz., neįprastas dusulys, greitas kūno svorio didėjimas ar vietinis patinimas (edema), kuo greičiau informuokite gydytoją.

Jeigu Paglitaz vartosite kartu su kitais vaistais diabetui gydyti, labiau tikėtina, kad cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali sumažėti žemiau normalaus lygio (hipoglikemija).

Jums taip pat gali sumažėti raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (anemija).

Kaulų lūžiai

Didesnis kaulų lūžių dažnis pastebėtas pioglitazono vartojusiems pacientams, ypač moterims.

Gydytojas, gydymas Jus nuo diabeto, tai turės omenyje.

Vaikams ir paaugliams

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Kiti vaistai Paglitaz

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymo Paglitaz metu toliau vartoti kitų vaistų dažniausiai galima. Tačiau tam tikri vaistai gali itin paveikti cukraus kiekį Jūsų kraujyje:

- gemfibrozilis (vartojamas cholesteroliui mažinti)
- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei ir kitoms infekcijoms gydyti).

Jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums bus pamatuotas cukraus kiekis kraujyje ir gali būti, kad reikės pakeisti Paglitaz dozę.

Paglitaz vartojimas su maistu ir gėrimais

Preparato galite vartoti valgant ar kitu laiku. Tabletes nurykite užgerdami stikline vandens.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jūsų gydytojas patars nutraukti šio vaisto vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pioglitazonas neveikia gebos vairuoti ar valdyti mechanizmus, bet būkite atsargūs, jei yra buvę regėjimo nenormalumų.

Paglitaz sudėtyje yra laktozės monohidrato

Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti Paglitaz.

3. Kaip vartoti Paglitaz

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į

gydytoją arba vaistininką.

Reikia gerti po vieną tabletę kartą per parą. Prireikus gydytojas gali liepti vartoti kitokią dozę. Jei Jums atrodo, kad Paglitaz veikia per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu Paglitaz reikės vartoti kartu su kitais vaistais nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinu, chlorpropamidu, glibenklamidu, gliklazidu, tolbutamidu), gydytojas nurodys, ar reikia mažinti vartojamų preparatų dozę.

Gydymo Paglitaz metu gydytojas lieps reguliariais intervalais atlikinėti kraujo tyrimus. Atsižvelgęs į jų rezultatus, jis nustatys, ar normali Jūsų kepenų veikla.

Jeigu Jūs laikotės diabetikų dietos, jos reikia laikytis ir vartojant Paglitaz. Reguliariai sekite savo kūno svorį. Jeigu jis padidėja, pasakykite gydytojui.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Ką daryti pavartojus per didelę Paglitaz dozę

Jei atsitiktinai išgersite per daug Paglitaz tablečių arba jeigu jų išgers kitas žmogus arba vaikas, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką. Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali nukristi žemiau normos ribos ir jis gali būti padidintas vartojant cukraus. Jums rekomenduojama su savimi nešiotis šiek tiek cukraus gabaliukų, saldinių, sausainių arba saldžių vaisių sulčių.

Pamiršus pavartoti Paglitaz

Stenkitės Paglitaz kasdien gerti taip, kaip gydytojo skirta. Praleidę dozę, kitą dozę gerkite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Paglitaz

Tam kad tinkamai veikėtų Paglitaz reikia vartoti kasdien. Jeigu nustosite vartoti Paglitaz, Jūsų cukraus kiekis kraujyje gali padidėti. Prieš nutraukiant šį gydymą pasikalbėkite su savo gydytoju. Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuriems pacientams pasireiškė šie rimti šalutinio poveikio atvejai:

Širdies nepakankamumas dažniausia pasireiškia pacientams (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 žmonių), kurie Paglitaz naudojo kartu su insulinu. Pasireiškę simptomai: neįprastas dusulys, staigus svorio padidėjimas arba lokalus audinių patinimas (edema). Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, ypač jei esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pacientams, vartojusiems Paglitaz, šlapimo pūslės vėžys pasireiškė nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 100 žmonių). Požymiai ir simptomai yra šie: kraujas Jūsų šlapime, skausmas šlapinantis arba staigus noras šlapintis. Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Lokalus audinių patinimas (edema) taip pat dažnai pasireiškia pacientams, naudojančiams Paglitaz kartu su insulinu. Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Moterys, vartojusios Paglitaz, dažnai patiria kaulų lūžių (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 žmonių). Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Regos sutrikimas dėl akies dugno paburkimo (arba susikaupusio skysčio) (dažnis nežinomas) – šis

simptomas taip pat pasireiškė pacientams, vartojusiems Paglitaz. Jei šis simptomas pasireiškė pirmą kartą, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją. Be to, jei rega jau buvo sutrikusi ir simptomas sunkėja, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Buvo gauta pranešimų apie alergines reakcijas (dažnis nežinomas) pacientams, vartojusiems Paglitaz. Jei Jums prasidėjo sunki alerginė reakcija - dilgėlinė bei veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti kvėpavimą arba rijimą, nutraukite šio vaisto vartojimą ir kuo greičiau pasitarkite su savo gydytoju.

Kiti šalutiniai poveikiai, pasireiškę kai kuriems Paglitaz vartojusiems pacientams:

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- kvėpavimo takų infekcija;
- regos sutrikimas;
- svorio padidėjimas;
- nutirpimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- sinusų uždegimas (sinusitas);
- sunkumas užmigti (nemiga).

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- kepenų fermentų padaugėjimas;
- alerginės reakcijos.

Žemiau nurodyti papildomi šalutinio poveikio atvejai, pasireiškę kai kuriems pacientams, vartojusiems Paglitaz kartu su kitais vaistais nuo diabeto:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių)

- cukraus kiekio sumažėjimas kraujyje (hipoglikemija).

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- sąnarių skausmas;
- impotencija;
- nugaros skausmas;
- dusulys;
- nedidelis raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas;
- vidurių pūtimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- gliukozės atsiradimas šlapime, baltymų atsiradimas šlapime;
- padidėję fermentų rodmenys;
- galvos sukimasis;
- prakaitavimas;
- nuovargis;
- padidėjęs apetitas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Paglitaz

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Paglitaz sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pioglitazonas. Kiekvienoje tabletėje yra 45 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, hidroksipropilceliuliozė (E463), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas (E572).

Paglitaz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tabletės yra baltos ar beveik baltos, apvalios, nuožulniais kraštais, vienoje tabletės pusėje yra įspaudas „45“, tabletės skersmuo 10,0 mm.

Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 56, 60, 90 arba 98 tabletės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

Nederland

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.