

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neregistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sepioglin 15 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos:

Kiekvienoje tabletėje yra 36,866 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletės.

Tabletės yra baltos, apvalios, plokščios, vienoje jų pusėje reljefu užrašytas skaičius „15“, jų diametras yra panašiai 5,5 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

Gydymas pioglitazonu pradedamas nuo 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

Senyviems pacientams

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*).

Sutrikusi inkstų funkcija

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.

Sutrikusi kepenų funkcija

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 vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

Pioglitazono draudžiama vartoti, jeigu:

- padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai 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 senyvas amžius),

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 įvykusių pacientų, gydomų pioglitazonu ir insulinu arba sirgusių širdies nepakankamumu, širdies nepakankamumo atvejus. Gydant 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. 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.

Senyviems pacientams

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 vėžio, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumą), gydant 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 atvejai 2506 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 kieki. 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 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 gręsti 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, gydytojas 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%).

Ilgalaikio moterų 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).

Sepioglin tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl jų negalima vartoti pacientams turintiems retus paveldimus sutrikimus - galaktozės netoleravimą, Lapp laktazės nepakankamumą arba gliukozės-galaktozės malabsorbciją.

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 fermentu 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 tokio 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

Sepioglino 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	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Mono-terapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonil-karbamidų	metforminu ir sulfonil-karbamidų	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		dažni			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai					
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 ¹	dažni	dažni	nedažni		
tinklainės dėmės edema ²	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai					
galvos sukimasis			nedažni		

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Mono-terapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonil-karbamidu	metforminu ir sulfonil-karbamidu	insulinu
Širdies sutrikimai					
širdies nepakankamumas ³					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					
dusulys					dažni
Virškinimo trakto sutrikimai					
vidurių pūtimas		nedažni	dažni		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai					
prakaitavimas			nedažni		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai					
kaulų lūžis ⁴	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 ⁵	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
kreatinfosfokina-				dažni	

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Mono-terapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonil-karbamidu	metforminu ir sulfonil-karbamidu	insulinu
žės kiekio padidėjimas kraujyje					
pieno rūgšties dehidrogenazės kiekio padidėjimas			nedažni		
alaninamino-transferazės padidėjimas ⁶	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas

¹ 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 kitokią gliukozės kiekį kraujyje mažinantį gydymą.

² Vienerių metų kontrolinių klinikinių tyrimų, atliktų dvigubai aklu 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.

³ 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. Pateiktų 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 mištamumas nepadidėjo. Įdiegus pioglitazoną į rinką, jo vartojantiems ligoniams širdies nepakankamumas pasireiškė retai, tačiau pacientams, pioglitazono vartojusiems kartu su insulinu arba sirgusiems širdies nepakankamumu, jis buvo dažnesnis.

⁴ Atlikta bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reakcijų, įvykusių dvigubai aklu 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%).

⁵ 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.

⁶ 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.

4.9 Perdozavimas

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. 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.

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.

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 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} rodmenys 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 ženkliu 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 klinikinio 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 ligoniai, 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 stentavimas, 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 išipareigoti 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. Absolutus 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.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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.

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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 atsidėjimas 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: jokio pavojaus aplinkai klinikoje vartojant pioglitazono nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Karmeliozės kalcio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Laktozės monohidratas
Magnio stearatas

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 Pakuotė ir jos turinys

PA/Aliuminio/PVC/Aliuminio lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 ir 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEŠĖS TURĖTOJAS

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Atėnai, Graikija

8. RINKODAROS PAŖYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data:

10. TEKSTO PERŖIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistinį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sepioglin 30 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos:

Kiekvienoje tabletėje yra 73,731 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletės.

Tabletės yra baltos, apvalios, plokščios, vienoje jų pusėje yra įranta, kitoje – skaičius „30“, jų diametras yra panašiai 7 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 cukrinį 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

Gydymas pioglitazonu pradedamas nuo 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

Senyviems pacientams

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*).

Sutrikusi inkstų funkcija

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.

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Pediatrinė populiacija

Pioglitazono saugumas ir veiksmingumas vaikams jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams neustatytas. 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 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 senyvas amžius),

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 įvykusių pacientų, gydomų pioglitazonu ir insulinu arba sirgusių širdies nepakankamumu, širdies nepakankamumo atvejus. Gydant 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. 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, kuriems 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.

Senyviems pacientams

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 vėžio, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumą), gydant 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 atvejai 2506 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 rekomenduojama 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 sritys 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 kieki. 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 kiekį. 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 gręsti 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, gydytojas 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 atvejais.

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%).

Ilgalaikio moterų 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).

Pioglitazono tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl jų negalima vartoti pacientams turintiems retus paveldimus sutrikimus - galaktozės netoleravimą, Lapp laktazės nepakankamumą arba gliukozės-galaktozės malabsorbciją.

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 rifampiciną (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

Sepioglino 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	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Vartojamo karto				
	Mono-terapija	metforminu	sulfonil-karbamidu	metforminu ir sulfonil-karbamidu	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		dažni			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai					
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 ¹	dažni	dažni	nedažni		
tinklainės dėmės edema ²	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai					
galvos sukimasis			nedažni		

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Mono-terapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonil-karbamidu	metforminu ir sulfonil-karbamidu	insulinu
Širdies sutrikimai					
širdies nepakankamumas ³					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					
dusulys					dažni
Virškinimo trakto sutrikimai					
vidurių pūtimas		nedažni	dažni		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai					
prakaitavimas			nedažni		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai					
kaulų lūžis ⁴	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 ⁵	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
kreatinfosfokina-				dažni	

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Mono-terapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insulinu
žės kiekio padidėjimas kraujyje					
pieno rūgšties dehidrogenazės kiekio padidėjimas			nedažni		
alaninamino-transferazės padidėjimas ⁶	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas

¹ 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.

² 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.

³ 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. Paskėnių 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 nustatymas nepadidėjo. Įdiegus pioglitazoną į rinką, jo vartojantiems ligoniams širdies nepakankamumas pasireiškė retai, tačiau pacientams, pioglitazono vartojusiems kartu su insulinu arba sirgusiems širdies nepakankamumu, jis buvo dažnesnis.

⁴ 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%).

⁵ 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.

⁶ 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.

4.9 Perdozavimas

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. 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.

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.

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 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 – 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 ženkliu 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 klinikinio 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 ligoniai, kuriems prieš pradedant gydyti buvo sunki stambiųjų 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 3,6 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 išipareigoti 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 digoksinu, 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 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.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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.

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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 atsidėjimas 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: jokie pavojaus aplinkai klinikoje vartojant pioglitazono nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Karmeliozės kalcio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Laktozės monohidratas
Magnio stearatas

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 Pakuotė ir jos turinys

PA/Aliuminio/PVC/Aliuminio lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 ir 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Atėnai, Graikija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistinį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sepioglin 45 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 45 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos:

Kiekvienoje tabletėje yra 110,596 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletės.

Tabletės yra baltos, apvalios, plokščios, vienoje jų pusėje yra skaičius „45“, jų diametras yra panašiai 8 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 cukrinu 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

Gydymas pioglitazonu pradedamas nuo 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

Senyviems pacientams

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*).

Sutrikusi inkstų funkcija

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.

Sutrikusi kepenų funkcija

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 amžiaus 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 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
- neištrinta 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 senyvas amžius),

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. Gydant 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. 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, kuriems prieš pradedant gydyti sirgo sunkia sarterijų 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.

Senyviems pacientams

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 vėžio, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumą), gydant 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 atvejai 2506 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 rekomenduojama 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 kieki. 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 kiekį. Ar laukiant tyrimo rezultatų gydymą tęsti, sprendžiama atsižvelgiant į paciento būklę. Pasireiškus geltai, 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 gręsti 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, gydytojas 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%).

Ilgalaikio moterų 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).

Sepioglin tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl jų negalima vartoti pacientams turintiems retus paveldimus sutrikimus - galaktozės netoleravimą, Lapp laktazės nepakankamumą arba gliukozės-galaktozės malabsorbciją.

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 tokio 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 rifampiciną (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, nėštumas 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

Sepioglino 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	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Mono-terapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonil-karbamidu	metforminu ir sulfonil-karbamidu	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		dažni			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai					
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	dažni	dažni	nedažni		
tinklainės dėmės edema ²	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai					
galvos sukimasis			nedažni		

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Mono-terapija	Vartojamo kartu su			
		metformi- nu	sulfonil- karbamidu	metforminu ir sulfonil- karbamidu	insulinu
Širdies sutrikimai					
širdies nepakankamumas ³					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					
dusulys					dažni
Virškinimo trakto sutrikimai					
vidurių pūtimas		nedažni	dažni		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai					
prakaitavimas			nedažni		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai					
kaulų lūžis ⁴	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 ⁵	dažni	dažni	dažni	dažni	dažni
kreatinfosfokina-				dažni	

Nepageidaujamos reakcijos	Pioglitazono nepageidaujamų reakcijų dažnis (priklausantis nuo gydymo režimo)				
	Mono-terapija	Vartojamo kartu su			
		metforminu	sulfonilkarbamidu	metforminu ir sulfonilkarbamidu	insuliniu
žės kiekio padidėjimas kraujyje					
pieno rūgšties dehidrogenazės kiekio padidėjimas			nedažni		
alaninamino-transferazės padidėjimas ⁶	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas	dažnis nežinomas

¹ Regos sutrikimas, priklausantis nuo gliukozės kiekio kraujyje pokyčio ir pasireiskiantis dėl laikino lęšiuko standumo ir refrakcijos indekso pokyčio, pasireiškė daugiausiai gydymo pradžioje, kaip ir vartojant kitokią gliukozės kiekį kraujyje mažinantį gydymą.

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

³ 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. Paskėmių 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. Įdiegus pioglitazoną į rinką, jo vartojantiems ligoniams širdies nepakankamumas pasireiškė retai, tačiau pacientams, pioglitazono vartojusiems kartu su insulinu arba sirgusiems širdies nepakankamumu, jis buvo dažnesnis.

⁴ Atlikta bendra kaulų lūžių 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%).

⁵ 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.

⁶ 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.

4.9 Perdozavimas

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. 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.

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.

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 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} rodmenys 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 ženkliu 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 klinikinio 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 atsitiktiniu 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. Absolutus 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 alifatines 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.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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.

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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 atsidėjimas 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: jokio pavojaus aplinkai klinikoje vartojant pioglitazono nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Karmeliozės kalcio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Laktozės monohidratas
Magnio stearatas

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 Pakuotė ir jos turinys

PA/Aluminio/PVC/Aluminio lizdinės plokštelės. Kartono dėžutėje yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 ir 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Atėnai, Graikija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO /ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistinį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠNEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Vaistinis preparatas neregistruotas

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Specifar S.A.
1, 28 Octovriou str.
Ag. Varvara
EL-123 51 Athens,
Graikija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinių preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Per 1 mėnesį nuo Komisijos sprendimo, rinkodaros teisės turėtojas pateiks atnaujintą rizikos valdymo planą (RVP), apimančią rizikos mažinimo priemones, atitinkančias referenciniam vaistui nustatytas priemones, kaip nurodyta žemiau.

RTT įsipareigoja vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane, kuri turi būti suderinta, ir ši veikla turi būti pateikta rizikos valdymo plane ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (ŽVK) suderintose jo atnaujinimuose.

Remiantis ŽVK gairėmis „Dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymo sistemų“, atnaujintas RVP turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintą RVP reikia pateikti:

- kai gaunama nauja informacija, kuri gali turėti įtakos esamai saugumo specifikacijai, farmakologinio budrumo planui arba rizikos mažinimo veiksams.
- per 60 dienų pasiekus svarbius farmakologinio budrumo arba rizika mažinančius veiklos etapus.
- Pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

PASP

PASP teikimo grafikas turi atitikti referencinio vaisto PASP teikimo grafiką.

• SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI SAUGIAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rinkodaros teisės turėtojas pateiks mokomąją medžiagą, skirtą visiems gydytojams, kurie kaip tikimasi skirs/naudos pioglitazoną. Prieš išplatindamas vaistinių preparatą skiriančio specialisto vadovą kiekvienoje valstybėje narėje, rinkodaros teisės turėtojas suderins su nacionaline kompetetinga institucija mokamosios medžiagos turinį ir formatą kartu su komunikacijos planu.

- Ši mokomoji medžiaga skirta sustiprinti budrumą apie nustatytą svarbią šlapimo pūslės vėžio ir širdies nepakankamumo riziką, ir bendras rekomendacijas skirtas optimizuoti naudos ir rizikos santykį paciento lygiu.

- Gydytojo mokomoji medžiaga bus sudaryta iš: preparato charakteristikų santraukos, pakuotės lapelio ir vaistinio preparato skiriančio specialisto vadovo .

Vaistinio preparato skiriančio specialisto vadovas turi atkreipti dėmesį į:

- Pacientų atrankos kriterijus, įskaitant kad pioglitazonas neturėtų būti vartojamas pirmos eilės gydymui ir pabrėžiant poreikį reguliariai peržiūrėti gydymo naudą.
- Šlapimo pūslės vėžio riziką ir atitinkamus rizikos mažinimo patarimus.
- Širdies nepakankamumo riziką ir atitinkamus rizikos mažinimo patarimus.
- Atsargų vartojimą senyvo amžiaus pacientams dėl su amžiumi susijusios rizikos (ypač šlapimo pūslės vėžį, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumą).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neregistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

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

Sepioglin 15 mg tabletės

Pioglitazonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
50 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atėnai, Graikija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sepioglin 15 mg

Vaistinis preparatas neberegistruotas

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

Sepioglin 30 mg tabletės

Pioglitazonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
50 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atėnai, Graikija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sepioglin 30 mg

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMCIJA ANT IŠORINĖS (JEI JOS NĖRA – VIDINĖS) PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sepioglin 45 mg tabletės

Pioglitazonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 45 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių

28 tabletės

30 tablečių

50 tablečių

56 tabletės

90 tablečių

98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atėnai, Graikija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sepioglin 45 mg

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sepioglin 15 mg tabletės

Pioglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Vaia S.A. (logo)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sepioglin30 mg tabletės

Pioglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Vaia S.A. (logo)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sepioglin 45 mg tabletės

Pioglitazonas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Vaia S.A. (logo)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Sepioglin 15 mg tabletės Pioglitazonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Sepioglin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sepioglin
3. Kaip vartoti Sepioglin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sepioglin
6. Kita informacija

1. KAS YRA SEPIOGLIN IR KAM JIS VARTOJAMAS

Sepioglin 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 Sepioglin padeda reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje, skatindamos organizmą geriau panaudoti jo gaminamą insuliną. Pradėjus jį vartoti, po 3-6 mėnesių Jūsų gydytojas patikrins, ar Sepioglin veikia.

Sepioglin 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 SEPIOGLIN

Sepioglin vartoti negalima

- jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) pioglitazonui arba bet kuriai pagalbinei Sepioglin medžiagai.
- 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.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš pradėdami vartoti vaistą, pasakykite gydytojui

- jeigu Jums kaupiasi vanduo (skysčių susilaikymas) arba Jums yra problemų dėl širdies nepakankamumo, ypač jei esate vyresnis nei 75 metų amžiaus.
- 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 Sepioglin 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 Sepioglin Jums turės paimti 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 Sepioglin 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 Sepioglin 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 moterims (tačiau ne vyrams) vartojusioms pioglitazono. Gydytojas, gydymas Jus nuo diabeto, tai turės omenyje.

Vaikai

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymo Sepioglin 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 Sepioglin dozę.

Sepioglin vartojimas su maistu ir gerimais

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui jei

- Jūs esate nėščia, manote, kad galite būti pastojusi arba planuojate pastoti.
- Jūs žindote kūdikį ar planuojate pradėti jį žindyti.

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.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Sepioglin medžiagas

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI SEPIOGLIN

Reikia gerti po vieną 15 mg pioglitazono tabletę kartą per parą. Prireikus gydytojas gali liepti vartoti kitokią dozę.

Jei Jums atrodo, kad Sepioglin veikia per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

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

Gydymo Sepioglinu 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 Sepiogliną.

Reguliariai sekite savo kūno svorį. Jeigu jis padidėja, pasakykite gydytojui.

Pavartojus per didelę Sepioglin dozę

Jei atsitiktinai išgersite per daug 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 Sepiogliną

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

Nustojus vartoti Sepiogliną

Tam kad tinkamai veiktų Sepiogliną reikia vartoti kasdien. Jeigu nustosite vartoti Sepiogliną, 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

Sepiogliną, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinių poveikių, nors jis pasireiškia ne visiems.

Kai kuriems pacientams pasireiškė šie rimi šalutinio poveikio atvejai:

Širdies nepakankamumas dažniausia pasireiškia pacientams (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100), kurie pioglitazoną 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 pioglitazoną, šlapimo pūslės vėžys pasireiškė nedažnai (nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000). 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 pioglitazoną kartu su insulinu. Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Moterys, vartojusios pioglitazoną, dažnai patiria kaulų lūžių (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100). 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 pioglitazoną. 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.

Kiti šalutiniai poveikiai, pasireiškę kai kuriems pioglitazoną vartojusiems pacientams:

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100)

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

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000)

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

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- kepenų fermentų padaugėjimas.

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

Labai dažni (pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų)

- cukraus kiekio sumažėjimas kraujyje (hipoglikemija).

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100)

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

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000)

- 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.

5. KAIP LAIKYTI SEPIOGLIN

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ bei ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Sepioglin vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

6. KITA INFORMACIJA

Sepioglin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pioglitazonas. Vienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, hidroksipropilceliuliozė, karmeliozės kalcio druska ir magnio stearatas.

Sepioglin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sepioglin 15 mg tabletės yra baltos, apvalios, plokščios, vienoje jų pusėje yra skaičius „15“, jų diametras yra panašiai 5,5mm. Tabletės tiekiamos PA/Aluminio/PVC/Aluminio lizdinėmis plokštelėmis. Pakuotėje yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 ar 98 tabletės. Rinkai gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atėnai, Graikija

Gamintojas

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atėnai, Graikija.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Sepioglin 30 mg tabletės Pioglitazonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Sepioglin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sepioglin
3. Kaip vartoti Sepioglin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sepioglin
6. Kita informacija

1. KAS YRA SEPIOGLIN IR KAM JIS VARTOJAMAS

Sepioglin 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 Sepioglin padeda reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje, skatindamos organizmą geriau panaudoti jo gaminamą insuliną. Pradėjus jį vartoti, po 3-6 mėnesių Jūsų gydytojas patikrins, ar Sepioglin veikia.

Sepioglin 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 SEPIOGLIN

Sepioglin vartoti negalima

- jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) pioglitazonui arba bet kuriai pagalbinei Sepioglin medžiagai.
- 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.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš pradėdami vartoti vaistą, pasakykite gydytojui

- jeigu Jums kaupiasi vanduo (skysčių susilaikymas) arba Jums yra problemų dėl širdies nepakankamumo, ypač jei esate vyresnis nei 75 metų amžiaus.
- 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 Sepioglin 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 Sepioglin Jums turės paimti 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 Sepioglin 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 Sepioglin 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 moterims (tačiau ne vyrams) vartojusioms pioglitazono. Gydytojas, gydymas Jus nuo diabeto, tai turės omenyje.

Vaikai

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymo Sepioglin 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 Sepioglin dozę.

Sepioglin vartojimas su maistu ir gerimais

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui jei

- Jūs esate nėščia, manote, kad galite būti pastojusi arba planuojate pastoti.
- Jūs žindote kūdikį ar planuojate pradėti jį žindyti.

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.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Sepioglin medžiagas

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI SEPIOGLIN

Reikia gerti po vieną 30 mg pioglitazono tabletę kartą per parą. Prireikus gydytojas gali liepti vartoti kitokią dozę.

Jei Jums atrodo, kad Sepioglin veikia per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

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

Gydymo Sepioglin 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 Sepioglin.

Reguliariai sekite savo kūno svorį. Jeigu jis padidėja, pasakykite gydytojui.

Pavartojus per didelę Sepioglin dozę

Jei atsitiktinai išgersite per daug 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 Sepioglin

Stenkitės Sepioglin kasdien gerti taip, kaip gydytojo skirta. Praleidę dozę, kita dozę gerkite kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Sepioglin

Tam kad tinkamai veiktų Sepioglin reikia vartoti kasdien. Jeigu nustosite vartoti Sepioglin, 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

Sepioglin, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Kai kuriems pacientams pasireiškė šie šalutinio poveikio atvejai:

Širdies nepakankamumas dažniausia pasireiškia pacientams (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100), kurie pioglitazoną 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 pioglitazoną, šlapimo pūslės vėžys pasireiškė nedažnai (nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000). 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 pioglitazoną kartu su insulinu. Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Moterys, vartojusios pioglitazoną, dažnai patiria kaulų lūžių (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100). 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 pioglitazoną. Jei šis simptomas pasireiškė pirmąjį 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.

Kiti šalutiniai poveikiai, pasireiškę kai kuriems pioglitazoną vartojusiems pacientams:

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100)

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

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000)

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

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- kepenų fermentų padaugėjimas.

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

Labai dažni (pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų)

- cukraus kiekio sumažėjimas kraujyje (hipoglikemija).

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100)

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

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000)

- 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.

5. KAIP LAIKYTI SEPIOGLIN

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ bei ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Sepioglin vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

6. KITA INFORMACIJA

Sepioglin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pioglitazonas. Vienoje tabletėje yra 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, hidroksipropilceliuliozė, karmeliozės kalcio druska ir magnio stearatas.

Sepioglin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sepioglin 30 mg tabletės yra baltos, apvalios, plokščios, vienoje jų pusėje yra įranta, kitoje – skaičius „30“, jų diametras yra panašiai 7mm. Tabletės tiekiamos PA/Aluminio/PVC/Aluminio lizdinėmis plokštelėmis. Pakuotėje yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 ar 98 tabletės. Rinkai gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atėnai, Graikija.

Gamintojas

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atėnai, Graikija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Sepioglin 45 mg tabletės Pioglitazonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Sepioglin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sepioglin
3. Kaip vartoti Sepioglin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sepioglin
6. Kita informacija

1. KAS YRA SEPIOGLIN IR KAM JIS VARTOJAMAS

Sepioglin 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 Sepioglin padeda reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje, skatindamos organizmą geriau panaudoti jo gaminamą insuliną. Pradėjus jį vartoti, po 3-6 mėnesių Jūsų gydytojas patikrins, ar Sepioglin veikia.

Sepioglin 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 SEPIOGLIN

Sepioglin vartoti negalima

- jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) pioglitazonui arba bet kuriai pagalbinei Sepioglin medžiagai.
- 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.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš pradėdami vartoti vaistą, pasakykite gydytojui

- jeigu Jums kaupiasi vanduo (skysčių susilaikymas) arba Jums yra problemų dėl širdies nepakankamumo, ypač jei esate vyresnis nei 75 metų amžiaus.
- 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 Sepioglin 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 Sepioglin 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 Sepioglin 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 Sepioglin 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 moterims (tačiau ne vyrams) vartojusioms pioglitazono. Gydytojas, gydymas Jus nuo diabeto, tai turės omenyje.

Vaikai

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymo Sepioglin 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 Sepioglin dozę.

Sepioglin vartojimas su maistu ir gerimais

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui jei

- Jūs esate nėščia, manote, kad galite būti pastojusi arba planuojate pastoti.
- Jūs žindote kūdikį ar planuojate pradėti jį žindyti.

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.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Sepioglin medžiagas

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI SEPIOGLIN

Reikia gerti po vieną 45 mg pioglitazono tabletę kartą per parą. Prireikus gydytojas gali liepti vartoti kitokią dozę.

Jei Jums atrodo, kad Sepioglin veikia per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

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

Gydymo Sepioglin 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 Sepioglin.

Reguliariai sekite savo kūno svorį. Jeigu jis padidėja, pasakykite gydytojui.

Pavartojus per didelę Sepioglin dozę

Jei atsitiktinai išgersite per daug 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 Sepioglin

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

Nustojus vartoti Sepioglin

Tam kad tinkamai veiktų Sepioglin reikia vartoti kasdien. Jeigu nustosite vartoti Sepioglin, 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

Sepioglin, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Kai kuriems pacientams pasireiškė šie rimi šalutinio poveikio atvejai:

Širdies nepakankamumas dažniausia pasireiškia pacientams (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100), kurie pioglitazoną 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 pioglitazoną, šlapimo pūslės vėžys pasireiškė nedažnai (nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000). 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 pioglitazoną kartu su insulinu. Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Moterys, vartojusios pioglitazoną, dažnai patiria kaulų lūžių (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100). 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 pioglitazoną. Jei šis simptomas pasireiškė pirmąjį 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.

Kiti šalutiniai poveikiai, pasireiškė kai kuriems pioglitazoną vartojusiems pacientams:

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100)

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

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000)

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

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- kepenų fermentų padaugėjimas.

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

Labai dažni (pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų)

- cukraus kiekio sumažėjimas kraujyje (hipoglikemija).

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100)

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

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000)

- 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.

5. KAIP LAIKYTI SEPIOGLIN

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ bei ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Sepioglin vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

6. KITA INFORMACIJA

Sepioglin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pioglitazonas. Vienoje tabletėje yra 45 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, hiproliozė, karmeliozės kalcio druska ir magnio stearatas.

Sepioglin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sepioglin 45 mg tabletės yra baltos, apvalios, plokščios, vienoje jų pusėje yra skaičius „45“, jų diametras yra panašiai 8 mm. Tabletės tiekiamos PA/Aluminio/PVC/Aluminio lizdinėmis plokštelėmis. Pakuotėje yra 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės. Rinkai gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atėnai, Graikija

Gamintojas

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atėnai, Graikija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.