

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paglitaz 15 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (*Pioglitazonum*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 88,83 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar slīpām malām un iegravētu "15" vienā tabletes pusē (tabletes diametrs ir 7,0 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pioglitazons indicēts kā otrās vai trešās kārtas līdzeklis 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, kā aprakstīts zemāk:

kā **monoterapija**

- pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu), kuriem pietiekamu kompensāciju nevar sasniegt ar diētu un fizisko slodzi un kuriem metformīna lietošana nav piemērota kontrindikāciju vai nepanesamības dēļ;

kā **divkārša perorāla terapija** kombinācijā ar

- metformīnu pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu) ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz maksimālās panesamās metformīna devas monoterapiju;
- sulfonilurīnvielas atvasinājumu tikai tiem pieaugušiem pacientiem, kuriem konstatēta metformīna nepanesamība vai kuriem metformīns ir kontrindicēts, ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz maksimālās panesamās sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas monoterapiju;

kā **trīskārša perorāla terapija** kombinācijā ar

- metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu) ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz divkāršu perorālu terapiju.
- Pioglitazons ir indicēts arī kombinācijā ar insulīnu pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, kuri lieto insulīnu, un kuri nevar lietot metformīnu kontrindikāciju vai nepanesības dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3–6 mēnešus pēc pioglitazona terapijas uzsākšanas atkārtoti jāizvērtē pacientu stāvoklis, lai novērtētu, vai atbildes reakcija uz ārstēšanu ir atbilstoša (piemēram, HbA1c vērtības samazinājums). Pacientiem, kuriem nav vērojama atbilstoša atbildes reakcija, pioglitazona lietošana jāpārtrauc. Ņemot vērā ilgstošas terapijas iespējamo risku, zāļu parakstītājiem turpmākās regulārās pacientu pārbaudēs jāpārliedzinās, ka pioglitazona terapijas guvums joprojām ir saglabāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pioglitazona lietošanu var sākt ar 15 mg vai 30 mg reizi dienā. Devu var pakāpeniski palielināt līdz 45 mg reizi dienā.

Kombinācijā ar insulīnu, uzsākot terapiju ar pioglitazonu, insulīna devu var saglabāt. Ja pacients ziņo par hipoglikēmiju, insulīna deva ir jāsamazina.

Īpašas pacientu grupas

Vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ārstēšana jāuzsāk ar zemāko pieejamo devu un deva jāpalielina pakāpeniski, īpaši, ja pioglitazonu lieto kombinācijā ar insulīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu Šķidruma aizture un sirds mazspēja).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 4 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejama informācija par zāļu lietošanu pacientiem, kuriem veic dialīzi, tādēļ šiem pacientiem pioglitazonu nedrīkst lietot.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pioglitazonu nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktus).

Pediatriskā populācija

Nav pierādīta pioglitazona drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem, jaunākiem par 18 gadiem. Šādi dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pioglitazona tabletes lieto iekšķīgi vienreiz dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Tabletes norij, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Pioglitazons kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- sirds mazspēju (arī anamnēzē) (NYHA 1. – 4. pakāpe),
- aknu darbības traucējumiem,
- diabētisko ketoacidozi,
- urīnpūšļa vēzi vai urīnpūšļa vēzi anamnēzē,
- neprecizētu makroskopisku hematūriju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šķidruma aizture un sirds mazspēja

Paglitaz var izraisīt šķidruma aizturi, kas var pasliktināt vai pāātrināt sirds mazspēju. Ārstējot pacientus, kuriem ir vismaz viens hroniskas sirds mazspējas attīstības risks (piem., miokarda infarkts

vai simptomātiska koronāro artēriju slimība anamnēzē, vai gados vecāki pacienti), ārstam jāsāk ārstēšana ar viszemāko devu un tā jāpalielina pakāpeniski. Jānovēro, vai pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir samazināta sirds rezerve, neparādās sirds mazspējas, ķermeņa masas palielināšanās vai tūskas pazīmes un simptomi. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par sirds mazspējas gadījumiem, lietojot pioglitazonu kopā ar insulīnu, kā arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē. Lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu, ir jāvēro, vai pacientam neparādās sirds mazspējas pazīmes vai simptomi, svara pieaugums vai tūska. Tā kā gan insulīna, gan pioglitazona lietošanas laikā novērota šķidruma aizture, vienlaicīga šo preparātu lietošana var palielināt tūskas attīstības risku. Pēcregistrācijas periodā ir ziņots arī par perifēru tūsku un sirds mazspēju pacientiem, kuri vienlaikus lieto pioglitazonu un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, ieskaitot selektīvus COX-2 inhibitorus. Pasliktinoties sirdsdarbībai, pioglitazona lietošana jāpārtrauc.

Ir veikts kardiovaskulāra iznākuma pētījums ar pioglitazonu pacientiem līdz 75 gadu vecumam ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē. Pioglitazons vai placebo tika pievienots esošai pret diabēta un kardiovaskulārai terapijai līdz 3,5 gadiem ilgi. Šajā pētījumā biežāk tika ziņots par sirds mazspējas attīstības gadījumiem, taču mirstība šajā pētījumā nepalielinājās.

Vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem lietošana kombinācijā ar insulīnu jāizvērtē piesardzīgi, jo pastāv paaugstināts smagas sirds mazspējas risks.

Ņemot vērā ar vecumu saistītos riskus (galvenokārt urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku), gados vecākiem cilvēkiem rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumu samērs gan pirms ārstēšanas, gan tās laikā.

Urīnpūšļa vēzis

Veicot kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, tika konstatēts, ka pioglitazona grupā urīnpūšļa vēža gadījumi bija biežāki (19 gadījumi uz 12506 pacientiem, 0,15 %) nekā kontroles grupās (7 gadījumi uz 10212 pacientiem, 0,07 %), RK=2,64 (95 % TI 1,11–6,31, P=0,029). Pēc tam, kad no analīzes tika izslēgti pacienti, kuri urīnpūšļa vēža diagnosticēšanas brīdī pētījuma zāļu iedarbībai bija pakļauti mazāk par gadu, pioglitazona grupā palika 7 gadījumi (0,06 %), bet kontroles grupās — 2 gadījumi (0,02 %). Arī pieejamie epidemioloģiskie dati ļauj domāt par nedaudz paaugstinātu urīnpūšļa vēža risku ar pioglitazonu ārstētiem diabēta pacientiem, īpaši tiem pacientiem, kuri tika ārstēti visilgāk un ar visaugstākajām kumulatīvajām devām. Nevar arī izslēgt iespējamo risku pēc īstermiņa ārstēšanas.

Urīnpūšļa vēža riska faktori jāizvērtē pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas (risku faktori ir vecums, smēķēšanas anamnēze, atsevišķu arod faktoru un ķīmijterapijas līdzekļu ietekme, piemēram, ciklofosfamīds vai iepriekšēja staru terapija iegurņa rajonā). Pirms uzsāk terapiju ar pioglitazonu, jāizmeklē jebkāda veida makroskopiska hematūrija.

Pacientiem jāsniedz norādījumi nekavējoties griezties pie ārsta, ja terapijas laikā parādās makroskopiska hematūrija vai citi simptomi, tādi kā dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt.

Aknu darbības kontrole

Pēcregistrācijas periodā saņemti reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem ieteicams regulāri pārbaudīt aknu enzīmu līmeni. Pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas aknu enzīmu līmenis jāpārbauda visiem pacientiem. Pioglitazona terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (AlAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai ar kādām citām aknu slimības pazīmēm.

Pēc pioglitazona terapijas sākšanas aknu enzīmus ieteicams pārbaudīt periodiski, ņemot vērā klīnisko novērtējumu. Ja pioglitazona terapijas laikā AlAT līmenis līdz 3 reizēm pārsniedz normas augšējo robežu, pēc iespējas ātrāk atkārtoti jāpārbauda visu aknu enzīmu līmenis. Ja AlAT līmenis saglabājas vairāk nekā trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšana jāpārtrauc. Ja kādam

pacientam rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama šķēbināšana, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija un/vai tumšs urīns, jāpārbauda aknu enzīmi. Lēmums par pioglitazonu terapijas turpināšanu pacientam jāpieņem, ņemot vērā laboratorisko izmeklējumu rezultātus. Ja rodas dzelte, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Kermeņa masas palielināšanās

Ar pioglitazonu veiktos klīniskajos pētījumos novērota ar devu saistīta ķermeņa masas palielināšanās, kas var būt tauku uzkrāšanās dēļ, vai atsevišķos gadījumos saistīta ar šķidruma aizturi. Dažos gadījumos ķermeņa masas palielināšanās var būt sirds mazspējas simptoms, un tāpēc rūpīgi jākontrolē pacienta svars. Cukura diabēta ārstēšana ietver arī diētu. Pacientam jāiesaka rūpīgi ievērot diētu ar precīzu kaloriju daudzumu.

Hematoloģija

Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu novērota neliela hemoglobīna (relatīvā samazināšanās par 4%) un hematokrīta (relatīvā samazināšanās par 4,1%) pazemināšanās vienlaikus ar hemoģilūciju. Līdzīgas pārmaiņas novērotas ar metformīnu (hemoglobīna un hematokrīta līmeņa relatīvā samazināšanās par 3–4% un 3,6–4,1%) un mazākā mērā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un insulīnu ārstētiem pacientiem (hemoglobīna un hematokrīta līmeņa relatīvā samazināšanās par 1–2% un 1–3,2%) veiktajā salīdzinošā kontrolētā klīniskajā pētījumā ar pioglitazonu.

Hipoglikēmija

Paaugstinātas jutības pret insulīnu dēļ pacienti, kas saņem pioglitazonu divkārsā vai trīskārsā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai divkārsā terapijā ar insulīnu, var būt pakļauti ar devu saistītam hipoglikēmijas riskam, un var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšana.

Acu slimības

Lietojot tiazolidīndionus, tostarp pioglitazonu, saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par pirmreizēju diabētisku makulas tūsku ar samazinātu redzes asumu vai tās pastiprināšanos. Daudzi no šiem pacientiem ziņoja par vienlaicīgu perifēru tūsku. Nav skaidrs, vai pastāv tieša saistība starp pioglitazonu un makulas tūsku, bet, ja pacients sūdzas par redzes asuma traucējumiem, ārstiem jādomā par makulas tūskas attīstības iespējamību un jāapsver nepieciešamība nosūtīt pacientu pie oftalmologa.

Citi

Palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm konstatēts, veicot randomizētu, kontrolētu, dubultmaskētu klīnisko pētījumu apvienotu analīzi par kaulu lūzumu blakusparādībām vairāk nekā 8100 pacientiem, kas lietoja pioglitazonu, un 7400 pacientiem, kas ārstēti ar salīdzināmu terapiju līdz 3,5 gadiem ilgi.

Lūzumus novēroja 2,6% sieviešu, kas lietoja pioglitazonu, salīdzinot ar 1,7% sieviešu, kas tika ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās vīriešiem, kas tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%), netika novērota.

Aprēķinātais lūzumu biežums bija 1,9 lūzumi uz 100 pacientgadiem sievietēm, kas ārstētas ar pioglitazonu, un 1,1 lūzums uz 100 pacientgadiem sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Tādēļ sievietēm, kas lietoja pioglitazonu, novērotā lūzumu riska palielināšanās šai datu kopā ir 0,8 lūzumi uz 100 lietošanas pacientgadiem.

3,5 gadu laikā kardiovaskulārā riska *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%; 1,0 lūzums uz 100 pacientgadiem) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%; 0,5 lūzumi uz 100 pacientgadiem) sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%) pret salīdzināmu terapiju (2,1%) netika novērota.

Daži epidemioloģiski pētījumi liecina par līdzīgi paaugstinātu lūzumu risku gan vīriešiem, gan sievietēm.

Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu pacientu aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Insulīna darbības pastiprināšanās dēļ ārstēšana ar pioglitazonu pacientēm ar policistisku olnīcu sindromu var izraisīt ovulācijas atjaunošanos. Šīm pacientēm var iestāties grūtniecība. Pacientēm jāapzinās grūtniecības rašanās iespējamība un, ja paciente vēlas grūtniecību vai tā iestājas, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pioglitazons jālieto ar piesardzību pacientiem, kas vienlaicīgi lieto arī citohroma P450 2C8 inhibitorus (piemēram, gemfibrozilu) vai induktorus (piemēram, rifampicīnu). Stingri jāseko glikēmijas kontrolei. Jāapsver pioglitazona devas pielāgošana ieteicamo devu robežās vai izmaiņas diabēta terapijā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paglitaz tabletes satur laktozes monohidrātu, un tāpēc tās nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē digoksīna, varfarīna, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku un farmakodinamiku. Pioglitazona lietošana vienlaikus ar sulfonilurīnvielas preparātiem neietekmē sulfonilurīnvielas atvasinājumu farmakokinētiku un farmakodinamiku. Pētījumi cilvēkiem neliecina par citohroma P450, 1A, 2C8/9 un 3A4 apakštipu indukciju. *In vitro* pētījumos nav konstatēta citohroma P450 apakštipu inhibēšana. Tādēļ mijiedarbība ar vielām, ko metabolizē šie enzīmi, piemēram, ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem, ciklosporīnu, kalcija kanālu blokatoriem un hidroksimetilglutaril-koenzīma A reduktāzes (HMGCoA) inhibitoriem, nav raksturīga.

Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P450 2C8 inhibitors) izraisītu trīskāršu pioglitazona AUC palielināšanos. Tā kā pastāv ar devu saistīta nevēlamu blakusparādību pieauguma iespēja, vienlaicīgi lietojot gemfibrozilu, var būt nepieciešams samazināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona AUC samazināšanos par 54%. Lietojot kopā ar rifampicīnu, var būt nepieciešams palielināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami atbilstoši klīniskie dati, lai varētu vērtēt pioglitazona lietošanas drošību grūtniecības laikā. Pētījumos ar pioglitazonu dzīvniekiem novēroja augļa augšanas aizturi. Tas bija saistīts ar pioglitazona darbību, samazinot mātes hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas attīstās grūtniecības laikā, tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību. Šāda darbības mehānisma nozīme cilvēkam nav skaidra, tāpēc pioglitazonu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pioglitazons konstatēts žurku mātišu pienā. Nav zināms, vai pioglitazons izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Tādēļ pioglitazonu nedrīkst lietot sievietei barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumos netika novērota ietekme uz pārošanos, apaugļošanos vai fertilitātes rādītājiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pioglitazons neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr personām, kurām novēro redzes traucējumus, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības, kas novērotas vairāk ($> 0,5\%$) nekā placebo lietošanas gadījumā un vairāk nekā atsevišķos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši pioglitazonu dubultmaskētos pētījumos, minētas tālāk saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem pēc sistēmas orgānu grupas un absolūtās sastopamības.

Sastopamība noteikta šādi:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);
- ļoti reti ($< 1/10\ 000$);
- nav zināmi (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamās informācijas).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma un nopietnības samazinājuma secībā.

Tabulā attēlots blakusparādību saraksts

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monoterapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfourīnvielu	ar metformīnu un sulfourīnvielu	ar insulīnu
Infekcijas un infestācijas					
augšējo elpceļu infekcijas	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
bronhīts					bieži
sinusīts	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi					
anēmija		bieži			
Imūnās sistēmas traucējumi					
Paaugstināta jutība un alerģiskas reakcijas ¹	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi					
hipoglikēmija			retāk	ļoti bieži	bieži
palielināta			retāk		

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monoterapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfourīnvielu	ar metformīnu un sulfourīnvielu	ar insulīnu
ēstgriba					
Nervu sistēmas traucējumi					
hipoestēzija	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
galvassāpes		bieži	retāk		
reibonis			bieži		
bezmiegs	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Acu bojājumi					
redzes traucējumi ²	bieži	bieži	retāk		
makulas tūska ³	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi					
vertigo			retāk		
Sirds funkcijas traucējumi					
sirds mazspēja ⁴					bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)					
urīnpūšļa vēzis	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības					
apgrūtināta elpošana					bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi					
vēdera uzpūšanās		retāk	bieži		
Ādas un zemādas audu bojājumi					
svīšana			retāk		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas					

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monoterapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfourīnvielu	ar metformīnu un sulfourīnvielu	ar insulīnu
bojājumi					
kaulu lūzumi ⁵	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
artralģija		bieži		bieži	bieži
muguras sāpes					bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi					
hematūrija		bieži			
glikozūrija			retāk		
proteinūrija			retāk		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības					
erekcijas traucējumi		bieži			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā					
tūska					ļoti bieži
nogurums			retāk		
Izmeklējumi					
ķermeņa masas palielināšanās ⁶	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs				bieži	
paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis			retāk		
paaugstināts alanīnamino-transferāzes līmenis ⁷	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi

Noteiktu nevēlamo blakusparādību apraksts

¹ Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem. Reakcijas ietver anafilaksi, angioedēmu un nātreni.

² Par redzes traucējumiem ziņots galvenokārt ārstēšanas sākumā, un tie saistīti ar glikozes līmeņa

pārmaiņām asinīs, kas rada īslaicīgu lēcas pietūkumu un refrakcijas indeksa pārmaiņas, ko novēro arī citu hipoglikemizējošo līdzekļu lietošanas gadījumā.

³ Kontrolētos klīniskajos pētījumos saņemti ziņojumi par tūsku no 6–9% ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem viena gada laikā. Tūskas sastopamība salīdzināmās grupās (sulfonilurīnvielas atvasinājumi, metformīns) bija 2–5%. Tūska parasti bija viegli vai mēreni izteikta un ārstēšana nebija jāpārtrauc.

⁴ Kontrolētos klīniskajos pētījumos ziņojumi par sirds mazspēju pioglitazona terapijas gadījumā saņemti tikpat bieži cik placebo, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietotāju grupās, taču ziņojumu skaits bija lielāks, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu. Pētījumā pacientiem ar smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē smagas sirds mazspējas biežums bija par 1,6% lielāks, lietojot pioglitazonu (salīdzinot ar placebo), pievienojot to terapijai, kuras sastāvdaļa bija insulīns. Tomēr tas neveicināja mirstības pieaugumu šajā pētījumā. Šajā pētījumā pacientiem, kas saņem pioglitazonu un insulīnu, lielāka pacientu ar sirds mazspēju procentuālā attiecība tika novērota pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem (9,7% salīdzinot ar 4,0%). Pacientiem, kas lieto insulīnu bez pioglitazona, sirds mazspējas biežums bija 8,2% ≥ 65 gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar 4,0% pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem. Par sirds mazspēju ziņots pioglitazona plašas lietošanas laikā, un biežāk, ja pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē.

⁵ Tika veiktas apvienotas analīzes par kaulu lūzumu blakusparādību ziņojumiem randomizētos, ar salīdzināmu terapiju kontrolētos, dubultmaskētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 8100 pacientiem ar pioglitazonu ārstētās grupās un 7400 ar salīdzināmu terapiju ārstētās grupās 3,5 gadus ilgi. Sievietēm, kas lietoja pioglitazonu, tika novērots lielāks lūzumu biežums (2,6%) nekā sievietēm, kas lietoja salīdzināmu terapiju (1,7%). Vīriešiem, kas tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), netika novērota kaulu lūzumu biežuma palielināšanās, vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%).

3,5 gadus ilgā *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%) sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (2,1%), netika novērota.

⁶ Aktīvos salīdzinošos kontrolētos pētījumos, lietojot pioglitazonu monoterapijā, vidējā ķermeņa masas palielināšanās bija 2–3 kg gada laikā. Tas ir tikpat cik novērots sulfonilurīnvielas atvasinājuma aktīvajā salīdzinājuma grupā. Kombinētos pētījumos pioglitazona pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas palielināšanos vidēji par 1,5 kg gada laikā, un pievienošana sulfonilurīnvielas atvasinājumam – par 2,8 kg. Salīdzināmā grupā sulfonilurīnvielas atvasinājuma pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas palielināšanos vidēji par 1,3 kg, un metformīna pievienošana sulfonilurīnvielas atvasinājumam izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vidēji par 1,0 kg.

⁷ Ar pioglitazonu veiktos klīniskajos pētījumos ALAT paaugstināšanās, vairāk nekā trīs reizes pārsniedzot augšējo normas robežu, tika novērota tikpat bieži kā placebo grupā, bet retāk nekā metformīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma salīdzinājuma grupās. Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu pazeminājās vidējais aknu enzīmu līmenis. Pēcreģistrācijas pieredzes laikā bijuši reti aknu enzīmu paaugstināšanās un hepatocelulāras disfunkcijas gadījumi. Lai gan ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu, cēloniska sakarība nav noteikta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Klīniskos pētījumos pacienti ir lietojuši pioglitazonu lielākā devā nekā ieteiktā augstākā deva – 45 mg dienā. Maksimālā deva, par ko ir ziņots, ir 120 mg dienā četras dienas, tad 180 mg dienā septiņas

dienas, un tas neizraisīja nekādus simptomus.

Hipoglikēmija var attīstīties, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas preparātiem vai insulīnu.

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un vispārēja uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, hipoglikemizējošs līdzeklis, izņemot insulīnus; ATKĶ kods: A10BG03.

Darbības mehānisms

Pioglitazona darbība saistīta ar rezistences pret insulīnu samazināšanu. Pioglitazons darbojas, aktivējot specifiskus kodolu receptorus (peroksisomu proliferatoraktivētos gamma receptorus), tādējādi palielinot dzīvnieku aknu, taukaudu un skeleta muskuļu šūnu jutību pret insulīnu. Pierādīts, ka ārstēšana ar pioglitazonu mazina glikozes izdalīšanos no aknām un palielina perifērisko glikozes izmantošanu insulīna rezistences apstākļos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu uzlabojas tukšas dūšas un postprandiālās glikēmijas kontrole. Glikēmijas kontroles uzlabošanās saistīta ar insulīna koncentrācijas mazināšanos plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pioglitazona un gliklazīda monoterapijas salīdzinājuma klīniskais pētījums tika pagarināts līdz diviem gadiem, lai novērtētu laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim (nosaka pēc $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ pēc pirmajiem sešiem terapijas mēnešiem). Kaplan-Meier analīze liecināja par īsāku laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim ar gliklazīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar pioglitazonu grupu. Pēc diviem gadiem glikēmijas kontrole (izteikta kā $HbA_{1c} < 8,0\%$) saglabājās 69% ar pioglitazonu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 50% pacientu, kuri saņēma gliklazīdu. Divus gadus ilgā kombinētas terapijas pētījumā, kurā salīdzināja pioglitazonu un gliklazīdu, pievienojot tos metformīnam, glikēmijas kontrole, izteikta kā vidējās HbA_{1c} pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem raksturlielumiem, pēc viena gada ārstēšanas abās grupās bija vienāda. HbA_{1c} pasliktināšanās ātrums otrā gada laikā pioglitazona lietošanas gadījumā bija mazāks nekā gliklazīda lietošanas gadījumā.

Ar placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz trīs mēnešus ilgu insulīna optimizācijas periodu, tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupās uz 12 mēnešiem. Pacientiem, kuri saņēma pioglitazonu, HbA_{1c} samazinājās vidēji par 0,45%, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuri turpināja saņemt insulīnu vienu pašu, kā arī samazinājās insulīna deva ar pioglitazonu ārstēto pacientu grupā.

HOMA analīze liecina, ka pioglitazons uzlabo beta šūnu darbību, kā arī palielina jutību pret insulīnu. Divus gadus ilgi klīniskie pētījumi liecina par šīs iedarbības saglabāšanos.

Vienu gadu ilgos klīniskajos pētījumos pioglitazons nemainīgi statistiski nozīmīgi pazemināja albumīna/kreatinīna attiecību salīdzinājumā ar sākotnējo raksturlielumu.

Pioglitazona (45 mg monoterapijā salīdzinājumā ar placebo) iedarbība tika pētīta nelielā 18 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta slimniekiem. Pioglitazona terapijas laikā novēroja nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīgi mazinājās viscerālo tauku daudzums, bet ekstraabdominālo tauku daudzums palielinājās. Vienlaikus ar pioglitazona izraisītajām tauku sadales pārmaiņām novēroja

insulīna jutības palielināšanos. Vairumā klīnisko pētījumu novērota kopējā plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju daudzuma samazināšanās vienlaikus ar ABL holesterīna līmeņa palielināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet ZBL holesterīna līmenis paaugstinājās nedaudz, taču ne klīniski nozīmīgi.

Līdz divus gadus ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons pazemināja kopējo plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju līmeni un paaugstināja ABL holesterīna līmeni salīdzinājumā ar placebo, metformīnu un gliklazīdu. Pioglitazons neizraisīja statistiski nozīmīgu ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet metformīna un gliklazīda lietošanas gadījumā novēroja tā pazemināšanos. 20 nedēļu pētījumā pioglitazons ne tikai pazemināja triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, bet arī samazināja postprandiālo hipertrigliceridēmiju, ietekmējot gan absorbētos, gan aknās sintezētos triglicerīdus. Šī iedarbība nav atkarīga no pioglitazona ietekmes uz glikēmiju, un statistiski nozīmīgi atšķiras no glibenklamīda ietekmes.

Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā *PROactive*, 5238 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupā papildus esošai pret diabētu vai kardiovaskulārai terapijai uz laiku līdz 3,5 gadiem. Pētījuma subjektu vidējais vecums bija 62 gadi; diabēta vidējais ilgums bija 9,5 gadi. Apmēram viena trešdaļa pacientu saņēma insulīnu kombinācijā ar metformīnu un vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Lai piedalītos pētījumā, pacientam bija jābūt vienam no sekojošiem kritērijiem: miokarda infarkts, insults, perkutāna kardioloģiska iejaukšanās vai koronārās artērijas šunts, akūts koronārs sindroms, koronāro artēriju slimība vai perifēro artēriju obstruktīva slimība. Gandrīz pusei pacientu bija miokarda infarkts anamnēzē, un apmēram 20% bija insults. Apmēram pusei pētījuma subjektu bija vismaz divi no kardiovaskulārajiem kritērijiem. Gandrīz visi subjekti (95%) saņēma kardiovaskulāros medikamentus (beta blokatori, ACE inhibitori, angiotensīna II antagonisti, kalcija kanāla blokatori, nitrāti, diurētiski līdzekļi, aspirīns, statīni, fibrāti).

Lai arī pētījumā netika sasniegts primārais mērķis, kas bija apkopot visus mirstības cēloņus, miokarda infarktus bez fatāla iznākuma, insultus, akūta koronāra sindroma gadījumus, kājas amputācijas, koronāras revaskularizācijas gadījumus un kājas revaskularizācijas gadījumus, rezultāti liecina, ka nav novērotas ilgtermiņa kardiovaskulāras problēmas saistībā ar pioglitazona lietošanu. Taču palielinājās tūskas, svara pieauguma un sirds mazspējas gadījumu skaits. Netika novērota mirstības palielināšanās sirds mazspējas dēļ.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par pioglitazonu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar 2. tipa cukura diabētu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc ieņemšanas. Koncentrācija plazmā palielinājās proporcionāli, lietojot 2–60 mg devas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4–7 zāļu lietošanas dienām. Atkārtota devu lietošana neizraisa savienojuma vai tā metabolītu uzkrāšanos. Uztura lietošana neietekmē uzsūkšanos. Absolūtā bioloģiskā pieejamība pārsniedz 80%.

Izkliede

Aprēķinātais izklijes tilpums cilvēkam ir 0,25 l/kg.

Pioglitazons un visi aktīvie metabolīti plaši saistās ar plazmas olbaltumiem (> 99%).

Biotransformācija

Pioglitazons tiek plaši metabolizēts aknās alifātisko metilēngrupu hidroksilēšanas veidā. Tas galvenokārt notiek ar citohroma P450C8 palīdzību, lai gan mazākā mērā var būt iesaistītas citas izoformas. Trīs no sešiem konstatētiem metabolītiem ir aktīvi (M-II, M-III un M-IV). Ja ņem vērā aktivitāti, koncentrāciju un saistību ar olbaltumiem, pioglitazons un M-III metabolīts vienlīdz labi nodrošina efektivitāti. Šai ziņā M-IV ieguldījums efektivitātē trīskārtīgi pārsniedz pioglitazona „daļu”, turpretī M-II relatīvā efektivitāte ir minimāla.

In vitro pētījumos netika konstatēts, ka pioglitazons inhibētu kādu citohroma P450 apakštipu. Cilvēkam netiek inducēti galvenie inducējamie P450 izoenzīmi 1A, 2C8/9 un 3A4.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē ne digoksīna, varfarīna, fenpropoumona un metformīna farmakokinētiku, ne farmakodinamiku. Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P540 2C8 inhibitoru) vai rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona plazmas koncentrācijas attiecīgi palielināšanos vai samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc perorālas radioloģiski iezīmēta pioglitazona lietošanas cilvēkam radioaktīvais elements tika konstatēts galvenokārt izkārnījumos (55%) un mazākā daudzumā urīnā (45%). Dzīvniekiem gan urīnā, gan izkārnījumos konstatējams tikai neliels neizmainīta pioglitazona daudzums. Neizmainīta pioglitazona vidējais plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkam ir 5–6 h, un tā kopējo aktīvo metabolītu vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir 16–23 h.

Vecāki cilvēki

Farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā ir līdzīga 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un jauniem cilvēkiem.

Pavājināta nieru darbība

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību pioglitazona un tā metabolītu koncentrācija plazmā ir zemāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, bet zāļu pamatvielas perorālais klīrenss ir līdzīgs. Tādējādi brīvā (nesaistītā) pioglitazona koncentrācija nemainās.

Pavājināta aknu darbība

Pioglitazona kopējā koncentrācija plazmā nemainās, bet palielinās izkļiedes tilpums. Tādēļ būtiski samazinās patiesais klīrenss vienlaikus ar nesaistītās pioglitazona frakcijas palielināšanos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģijas pētījumos pēc atkārtotu devu lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja plazmas tilpuma palielināšanos, kas izraisīja hemodilūciju, anēmiju un atgriezenisku ekscentrisku sirds hipertrofiju. Novērota arī pastiprināta tauku izgulsnēšanās un infiltrācija. Šie novērojumi attiecināmi uz visu sugu dzīvniekiem, ja koncentrācija plazmā < 4 reizes pārsniedza klīniskas lietošanas gadījumā sasniedzamo koncentrāciju. Dzīvnieku pētījumos ar pioglitazonu konstatēta kavēta augļa augšana. To attiecināja uz pioglitazona darbību, mazinot mātiņas hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas vērojama grūtniecības laikā, un tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību.

Pioglitazons neuzrādīja genotoksiskas īpašības vairākos *in vivo* un *in vitro* veiktos genotoksicitātes pētījumos. Palielinātu urīnpūšļa epitēlija hiperplāzijas (tēviņiem un mātītēm) un audzēju (tēviņiem) sastopamību konstatēja žurkām, kuras ar pioglitazonu ārstēja līdz 2 gadiem.

Tika pieņemts, ka urīnakmeņu veidošanās vai esamība ar sekojošu kairinājumu un hiperplāziju ir mehānisms novērotajai tumorogēnajai reakcijai peļu tēviņiem. 24 mēnešu ilgi mehānisma pētījumi peļu tēviņiem parādīja, ka pioglitazona lietošana paaugstināja hiperplastisku urīnpūšļa izmaiņu incidenci. Uztura paskābināšana būtiski samazināja, bet pilnībā nenovērsa audzēju sastopamību. Mikrokristālu klātbūtne saasināja hiperplastisko reakciju, bet netika uzskatīta par hiperplastisko izmaiņu primāro cēloni. Nevar izslēgt tumorogēnās atrades peļu tēviņiem nozīmi cilvēkam.

Kancerogēnu atbildes reakciju nekonstatēja abu dzimumu pelēm. Urīnpūšļa hiperplāziju nekonstatēja suņiem vai pērtiķiem, kurus ārstēja ar pioglitazonu līdz 12 mēnešiem.

Ģimenes adenomatozās polipozes (*FAP*) dzīvnieku modelī ārstēšana ar diviem citiem tiazolidīndioniem pastiprināja dažādu audzēju rašanos resnajās zarnās. Šī novērojuma nozīme nav zināma.

Vides riska novērtējums (VRN): nav sagaidāma ietekme uz apkārtējo vidi pioglitazona klīniskas lietošanas rezultātā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Hidroksipropilceluloze (E463)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts (E572)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (OPA/AL/PVH-Al folija): 14, 28, 30, 56, 60, 90 un 98 tabletēm kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2012. gada 21. martā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2013

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paglitaz 30 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (*Pioglitazonum*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 176,46 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar slīpām malām (tabletes diametrs ir 8,0 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pioglitazons indicēts kā otrās vai trešās kārtas līdzeklis 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, kā aprakstīts zemāk:

kā **monoterapija**

- pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu), kuriem pietiekamu kompensāciju nevar sasniegt ar diētu un fizisko slodzi un kuriem metformīna lietošana nav piemērota kontrindikāciju vai nepanesamības dēļ;

kā **divkārša perorāla terapija** kombinācijā ar

- metformīnu pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu) ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz maksimālās panesamās metformīna devas monoterapiju;
- sulfonilurīnvielas atvasinājumu tikai tiem pieaugušiem pacientiem, kuriem konstatēta metformīna nepanesamība vai kuriem metformīns ir kontrindicēts, ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz maksimālās panesamās sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas monoterapiju;

kā **trīskārša perorāla terapija** kombinācijā ar

- metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu) ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz divkāršu perorālu terapiju.
- Pioglitazons ir indicēts arī kombinācijā ar insulīnu pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, kuri lieto insulīnu, un kuri nevar lietot metformīnu kontrindikāciju vai nepanesības dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3–6 mēnešus pēc pioglitazona terapijas uzsākšanas atkārtoti jāizvērtē pacientu stāvoklis, lai novērtētu, vai atbildes reakcija uz ārstēšanu ir atbilstoša (piemēram, HbA1c vērtības samazinājums). Pacientiem, kuriem nav vērojama atbilstoša atbildes reakcija, pioglitazona lietošana jāpārtrauc. Ņemot vērā ilgstošas terapijas iespējamo risku, zāļu parakstītājiem turpmākās regulārās pacientu pārbaudēs jāpārliciecinās, ka pioglitazona terapijas guvums joprojām ir saglabāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pioglitazona lietošanu var sākt ar 15 mg vai 30 mg reizi dienā. Devu var pakāpeniski palielināt līdz 45 mg reizi dienā.

Kombinācijā ar insulīnu, uzsākot terapiju ar pioglitazonu, insulīna devu var saglabāt. Ja pacients ziņo par hipoglikēmiju, insulīna deva ir jāsamazina.

Īpašas pacientu grupas

Vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ārstēšana jāuzsāk ar zemāko pieejamo devu un deva jāpalielina pakāpeniski, īpaši, ja pioglitazonu lieto kombinācijā ar insulīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu Šķidruma aizture un sirds mazspēja).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 4 ml/ min) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejama informācija par zāļu lietošanu pacientiem, kuriem veic dialīzi, tādēļ šiem pacientiem pioglitazonu nedrīkst lietot.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pioglitazonu nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktus).

Pediatriskā populācija

Nav pierādīta pioglitazona drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem, jaunākiem par 18 gadiem. Šādi dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pioglitazona tabletes lieto iekšķīgi vienreiz dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Tabletes norij, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Pioglitazons kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- sirds mazspēju (arī anamnēzē) (NYHA 1. – 4. pakāpe),
- aknu darbības traucējumiem,
- diabētisko ketoacidozi,
- urīnpūšļa vēzi vai urīnpūšļa vēzi anamnēzē,
- neprecizētu makroskopisku hematūriju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šķidruma aizture un sirds mazspēja

Paglitaz var izraisīt šķidruma aizturi, kas var pasliktināt vai pāātrināt sirds mazspēju. Ārstējot pacientus, kuriem ir vismaz viens hroniskas sirds mazspējas attīstības risks (piem., miokarda infarkts vai simptomātiska koronāro artēriju slimība anamnēzē, vai gados vecāki pacienti), ārstam jāsa-

ārstēšana ar viszemāko devu un tā jāpalielina pakāpeniski. Jānovēro, vai pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir samazināta sirds rezerve, neparādās sirds mazspējas, ķermeņa masas palielināšanās vai tūskas pazīmes un simptomi. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par sirds mazspējas gadījumiem, lietojot pioglitazonu kopā ar insulīnu, kā arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē. Lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu, ir jāvēro, vai pacientam neparādās sirds mazspējas pazīmes vai simptomi, svara pieaugums vai tūska. Tā kā gan insulīna, gan pioglitazona lietošanas laikā novērota šķidruma aizture, vienlaicīga šo preparātu lietošana var palielināt tūskas attīstības risku. Pēcregistrācijas periodā ir ziņots arī par perifēru tūsku un sirds mazspēju pacientiem, kuri vienlaikus lieto pioglitazonu un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, ieskaitot selektīvus COX-2 inhibitorus. Pasliktinoties sirdsdarbībai, pioglitazona lietošana jāpārtrauc.

Ir veikts kardiovaskulāra iznākuma pētījums ar pioglitazonu pacientiem līdz 75 gadu vecumam ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē. Pioglitazons vai placebo tika pievienots esošai pretdiabēta un kardiovaskulārai terapijai līdz 3,5 gadiem ilgi. Šajā pētījumā biežāk tika ziņots par sirds mazspējas attīstības gadījumiem, taču mirstība šajā pētījumā nepalielinājās.

Vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem lietošana kombinācijā ar insulīnu jāizvērtē piesardzīgi, jo pastāv paaugstināts smagas sirds mazspējas risks.

Ņemot vērā ar vecumu saistītos riskus (galvenokārt urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku), gados vecākiem cilvēkiem rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumu samērs gan pirms ārstēšanas, gan tās laikā.

Urīnpūšļa vēzis

Veicot kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, tika konstatēts, ka pioglitazona grupā urīnpūšļa vēža gadījumi bija biežāki (19 gadījumi uz 12506 pacientiem, 0,15 %) nekā kontroles grupās (7 gadījumi uz 10212 pacientiem, 0,07 %), RK=2,64 (95 % TI 1,11–6,31, P=0,029). Pēc tam, kad no analīzes tika izslēgti pacienti, kuri urīnpūšļa vēža diagnosticēšanas brīdī pētījuma zāļu iedarbībai bija pakļauti mazāk par gadu, pioglitazona grupā palika 7 gadījumi (0,06 %), bet kontroles grupās — 2 gadījumi (0,02 %). Arī pieejamie epidemioloģiskie dati ļauj domāt par nedaudz paaugstinātu urīnpūšļa vēža risku ar pioglitazonu ārstētiem diabēta pacientiem, īpaši tiem pacientiem, kuri tika ārstēti visilgāk un ar visaugstākajām kumulatīvajām devām. Nevar arī izslēgt iespējamo risku pēc īstermiņa ārstēšanas.

Urīnpūšļa vēža riska faktori jāizvērtē pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas (risku faktori ir vecums, smēķēšanas anamnēze, atsevišķu arodfaktoru un ķīmijterapijas līdzekļu ietekme, piemēram, ciklofosfamīds vai iepriekšēja staru terapija iegurņa rajonā). Pirms uzsāk terapiju ar pioglitazonu, jāizmeklē jebkāda veida makroskopiska hematūrija.

Pacientiem jāsniedz norādījumi nekavējoties griezties pie ārsta, ja terapijas laikā parādās makroskopiska hematūrija vai citi simptomi, tādi kā dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt.

Aknu darbības kontrole

Pēcregistrācijas periodā saņemti reti ziņojumi par hepatocellulāru disfunkciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem ieteicams regulāri pārbaudīt aknu enzīmu līmeni. Pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas aknu enzīmu līmenis jāpārbauda visiem pacientiem. Pioglitazona terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (AIAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai ar kādām citām aknu slimības pazīmēm.

Pēc pioglitazona terapijas sākšanas aknu enzīmus ieteicams pārbaudīt periodiski, ņemot vērā klīnisko novērtējumu. Ja pioglitazona terapijas laikā AIAT līmenis līdz 3 reizēm pārsniedz normas augšējo robežu, pēc iespējas ātrāk atkārtoti jāpārbauda visu aknu enzīmu līmenis. Ja AIAT līmenis saglabājas vairāk nekā trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšana jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama

šķebināšana, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija un/vai tumšs urīns, jāpārbauda aknu enzīmi. Lēmums par pioglitazona terapijas turpināšanu pacientam jāpieņem, ņemot vērā laboratorisko izmeklējumu rezultātus. Ja rodas dzelte, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Kermeņa masas palielināšanās

Ar pioglitazonu veiktos klīniskajos pētījumos novērota ar devu saistīta ķermeņa masas palielināšanās, kas var būt tauku uzkrāšanās dēļ, vai atsevišķos gadījumos saistīta ar šķidruma aizturi. Dažos gadījumos ķermeņa masas palielināšanās var būt sirds mazspējas simptoms, un tāpēc rūpīgi jākontrolē pacienta svars. Cukura diabēta ārstēšana ietver arī diētu. Pacientam jāiesaka rūpīgi ievērot diētu ar precīzu kaloriju daudzumu.

Hematoloģija

Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu novērota neliela hemoglobīna (relatīvā samazināšanās par 4%) un hematokrīta (relatīvā samazināšanās par 4,1%) pazemināšanās vienlaikus ar hemodilūciju. Līdzīgas pārmaiņas novērotas ar metformīnu (hemoglobīna un hematokrīta līmeņa relatīvā samazināšanās par 3–4% un 3,6–4,1%) un mazākā mērā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un insulīnu ārstētiem pacientiem (hemoglobīna un hematokrīta līmeņa relatīvā samazināšanās par 1–2% un 1–3,2%) veiktajā salīdzinošā kontrolētā klīniskajā pētījumā ar pioglitazonu.

Hipoglikēmija

Paaugstinātas jutības pret insulīnu dēļ pacienti, kas saņem pioglitazonu divkāršā vai trīskāršā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai divkāršā terapijā ar insulīnu, var būt pakļauti ar devu saistītam hipoglikēmijas riskam, un var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšana.

Acu slimības

Lietojot tiazolidīndionus, tostarp pioglitazonu, saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par pirmreizēju diabētisku makulas tūsku ar samazinātu redzes asumu vai tās pastiprināšanos. Daudzi no šiem pacientiem ziņoja par vienlaicīgu perifēru tūsku. Nav skaidrs, vai pastāv tieša saistība starp pioglitazonu un makulas tūsku, bet, ja pacients sūdzas par redzes asuma traucējumiem, ārstiem jādomā par makulas tūskas attīstības iespējamību un jāapsver nepieciešamība nosūtīt pacientu pie oftalmologa.

Citi

Palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm konstatēts, veicot randomizētu, kontrolētu, dubultmaskētu klīnisko pētījumu apvienotu analīzi par kaulu lūzumu blakusparādībām vairāk nekā 8100 pacientiem, kas lietoja pioglitazonu, un 7400 pacientiem, kas ārstēti ar salīdzināmu terapiju līdz 3,5 gadiem ilgi.

Lūzumus novēroja 2,6% sieviešu, kas lietoja pioglitazonu, salīdzinot ar 1,7% sieviešu, kas tika ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās vīriešiem, kas tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%), netika novērota.

Aprēķinātais lūzumu biežums bija 1,9 lūzumi uz 100 pacientgadiem sievietēm, kas ārstētas ar pioglitazonu, un 1,1 lūzums uz 100 pacientgadiem sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Tādēļ sievietēm, kas lietoja pioglitazonu, novērotā lūzumu riska palielināšanās šai datu kopā ir 0,8 lūzumi uz 100 lietošanas pacientgadiem.

3,5 gadu laikā kardiovaskulārā riska *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%; 1,0 lūzums uz 100 pacientgadiem) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%; 0,5 lūzumi uz 100 pacientgadiem) sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%) pret salīdzināmu terapiju (2,1%) netika novērota.

Daži epidemioloģiski pētījumi liecina par līdzīgi paaugstinātu lūzumu risku gan vīriešiem, gan

sievietēm.

Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu pacientu aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Insulīna darbības pastiprināšanās dēļ ārstēšana ar pioglitazonu pacientēm ar policistisku olnīcu sindromu var izraisīt ovulācijas atjaunošanos. Šīm pacientēm var iestāties grūtniecība. Pacientēm jāapzinās grūtniecības rašanās iespējamība un, ja paciente vēlas grūtniecību vai tā iestājas, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pioglitazons jālieto ar piesardzību pacientiem, kas vienlaicīgi lieto arī citohroma P450 2C8 inhibitorus (piemēram, gemfibrozilu) vai induktorus (piemēram, rifampicīnu). Stingri jāseko glikēmijas kontrolei. Jāapsver pioglitazona devas pielāgošana ieteicamo devu robežās vai izmaiņas diabēta terapijā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paglitaz tabletes satur laktozes monohidrātu, un tāpēc tās nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē digoksīna, varfarīna, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku un farmakodinamiku. Pioglitazona lietošana vienlaikus ar sulfonilurīnvielas preparātiem neietekmē sulfonilurīnvielas atvasinājumu farmakokinētiku un farmakodinamiku. Pētījumi cilvēkiem neliecina par citohroma P450, 1A, 2C8/9 un 3A4 apakštipu indukciju. *In vitro* pētījumos nav konstatēta citohroma P450 apakštipu inhibēšana. Tādēļ mijiedarbība ar vielām, ko metabolizē šie enzīmi, piemēram, ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem, ciklosporīnu, kalcija kanālu blokatoriem un hidroksimetilglutaril-koenzīma A reduktāzes (HMGCoA) inhibitoriem, nav raksturīga.

Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P450 2C8 inhibitors) izraisītu trīskāršu pioglitazona AUC palielināšanos. Tā kā pastāv ar devu saistīta nevēlamu blakusparādību pieauguma iespēja, vienlaicīgi lietojot gemfibrozilu, var būt nepieciešams samazināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona AUC samazināšanos par 54%. Lietojot kopā ar rifampicīnu, var būt nepieciešams palielināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami atbilstoši klīniskie dati, lai varētu vērtēt pioglitazona lietošanas drošību grūtniecības laikā. Pētījumos ar pioglitazonu dzīvniekiem novēroja augļa augšanas aizturi. Tas bija saistīts ar pioglitazona darbību, samazinot mātītes hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas attīstās grūtniecības laikā, tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību. Šāda darbības mehānisma nozīme cilvēkam nav skaidra, tāpēc pioglitazonu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pioglitazons konstatēts žurku mātišu pienā. Nav zināms, vai pioglitazons izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Tādēļ pioglitazonu nedrīkst lietot sievietei barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumos netika novērota ietekme uz pārošanos, apaugļošanos vai fertilitātes rādītājiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pioglitazons neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr personām, kurām novēro redzes traucējumus, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības, kas novērotas vairāk ($> 0,5\%$) nekā placebo lietošanas gadījumā un vairāk nekā atsevišķos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši pioglitazonu dubultmaskētos pētījumos, minētas tālāk saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem pēc sistēmas orgānu grupas un absolūtās sastopamības. Sastopamība noteikta šādi:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);
- ļoti reti ($< 1/10\ 000$);
- nav zināmi (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamās informācijas).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma un nopietnības samazinājuma secībā.

Tabulā attēlots blakusparādību saraksts

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monoterapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfourīnvielu	ar metformīnu un sulfourīnvielu	ar insulīnu
Infekcijas un infestācijas					
augšējo elpceļu infekcijas	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
bronhīts					bieži
sinusīts	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi					
anēmija		bieži			
Imūnās sistēmas traucējumi					
Paaugstināta jutība un alerģiskas reakcijas ¹	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi					
hipoglikēmija			retāk	ļoti bieži	bieži
palielināta ēstgriba			retāk		

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monotera- pija	Kombinācija			
		ar metformī- nu	ar sulfourīn- vielu	ar metformīnu un sulfourīn- vielu	ar insulīnu
Nervu sistēmas traucējumi					
hipoestēzija	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
galvassāpes		bieži	retāk		
reibonis			bieži		
bezmiegs	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Acu bojājumi					
redzes traucējumi ²	bieži	bieži	retāk		
makulas tūska ³	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi					
vertigo			retāk		
Sirds funkcijas traucējumi					
sirds mazspēja ⁴					bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)					
urīnpūšļa vēzis	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības					
apgrūtināta elpošana					bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi					
vēdera uzpūšanās		retāk	bieži		
Ādas un zemādas audu bojājumi					
svīšana			retāk		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi					

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monoterapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfourīnvielu	ar metformīnu un sulfourīnvielu	ar insulīnu
kaulu lūzumi ⁵	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
artralģija		bieži		bieži	bieži
muguras sāpes					bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi					
hematūrija		bieži			
glikozūrija			retāk		
proteinūrija			retāk		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības					
erekcijas traucējumi		bieži			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā					
tūska					ļoti bieži
nogurums			retāk		
Izmeklējumi					
ķermeņa masas palielināšanās ⁶	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs				bieži	
paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis			retāk		
paaugstināts alanīnamino-transferāzes līmenis ⁷	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi

Noteiktu nevēlamo blakusparādību apraksts

¹ Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem. Reakcijas ietver anafilaksi, angioedēmu un nātreni.

² Par redzes traucējumiem ziņots galvenokārt ārstēšanas sākumā, un tie saistīti ar glikozes līmeņa pārmaiņām asinīs, kas rada īslaicīgu lēcas pietūkumu un refrakcijas indeksa pārmaiņas, ko novēro arī

citu hipoglikemizējošo līdzekļu lietošanas gadījumā.

³ Kontrolētos klīniskajos pētījumos saņemti ziņojumi par tūsku no 6–9% ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem viena gada laikā. Tūskas sastopamība salīdzināmās grupās (sulfonilurīnvielas atvasinājumi, metformīns) bija 2–5%. Tūska parasti bija viegli vai mēreni izteikta un ārstēšana nebija jāpārtrauc.

⁴ Kontrolētos klīniskajos pētījumos ziņojumi par sirds mazspēju pioglitazona terapijas gadījumā saņemti tikpat bieži cik placebo, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietotāju grupās, taču ziņojumu skaits bija lielāks, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu. Pētījumā pacientiem ar smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē smagas sirds mazspējas biežums bija par 1,6% lielāks, lietojot pioglitazonu (salīdzinot ar placebo), pievienojot to terapijai, kuras sastāvdaļa bija insulīns. Tomēr tas neveicināja mirstības pieaugumu šajā pētījumā. Šajā pētījumā pacientiem, kas saņem pioglitazonu un insulīnu, lielāka pacientu ar sirds mazspēju procentuālā attiecība tika novērota pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem (9,7% salīdzinot ar 4,0%). Pacientiem, kas lieto insulīnu bez pioglitazona, sirds mazspējas biežums bija 8,2% ≥ 65 gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar 4,0% pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem. Par sirds mazspēju ziņots pioglitazona plašas lietošanas laikā, un biežāk, ja pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē.

⁵ Tika veiktas apvienotas analīzes par kaulu lūzumu blakusparādību ziņojumiem randomizētos, ar salīdzināmu terapiju kontrolētos, dubultmaskētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 8100 pacientiem ar pioglitazonu ārstētās grupās un 7400 ar salīdzināmu terapiju ārstētās grupās 3,5 gadus ilgi. Sievietēm, kas lietoja pioglitazonu, tika novērots lielāks lūzumu biežums (2,6%) nekā sievietēm, kas lietoja salīdzināmu terapiju (1,7%). Vīriešiem, kas tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), netika novērota kaulu lūzumu biežuma palielināšanās, vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%). 3,5 gadus ilgā *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%) sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (2,1%), netika novērota.

⁶ Aktīvos salīdzinošos kontrolētos pētījumos, lietojot pioglitazonu monoterapijā, vidējā ķermeņa masas palielināšanās bija 2–3 kg gada laikā. Tas ir tikpat cik novērots sulfonilurīnvielas atvasinājuma aktīvajā salīdzinājuma grupā. Kombinētos pētījumos pioglitazona pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas palielināšanos vidēji par 1,5 kg gada laikā, un pievienošana sulfonilurīnvielas atvasinājumam – par 2,8 kg. Salīdzināmā grupā sulfonilurīnvielas atvasinājuma pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas palielināšanos vidēji par 1,3 kg, un metformīna pievienošana sulfonilurīnvielas atvasinājumam izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vidēji par 1,0 kg.

⁷ Ar pioglitazonu veiktos klīniskajos pētījumos ALAT paaugstināšanās, vairāk nekā trīs reizes pārsniedzot augšējo normas robežu, tika novērota tikpat bieži kā placebo grupā, bet retāk nekā metformīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma salīdzinājuma grupās. Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu pazeminājās vidējais aknu enzīmu līmenis. Pēcreģistrācijas pieredzes laikā bijuši reti aknu enzīmu paaugstināšanās un hepatocelulāras disfunkcijas gadījumi. Lai gan ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu, cēloniska sakarība nav noteikta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Klīniskos pētījumos pacienti ir lietojuši pioglitazonu lielākā devā nekā ieteiktā augstākā deva – 45 mg dienā. Maksimālā deva, par ko ir ziņots, ir 120 mg dienā četras dienas, tad 180 mg dienā septiņas dienas, un tas neizraisīja nekādus simptomus.

Hipoglikēmija var attīstīties, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas preparātiem vai insulīnu.

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un vispārēja uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, hipoglikemizējošs līdzeklis, izņemot insulīnus; ATK kods: A10BG03.

Darbības mehānisms

Pioglitazona darbība saistīta ar rezistences pret insulīnu samazināšanu. Pioglitazons darbojas, aktivējot specifiskus kodolu receptorus (peroksisomu proliferatoraktivētos gamma receptorus), tādējādi palielinot dzīvnieku aknu, taukaudu un skeleta muskuļu šūnu jutību pret insulīnu. Pierādīts, ka ārstēšana ar pioglitazonu mazina glikozes izdalīšanos no aknām un palielina perifērisko glikozes izmantošanu insulīna rezistences apstākļos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu uzlabojas tukšas dūšas un postprandiālās glikēmijas kontrole. Glikēmijas kontroles uzlabošanās saistīta ar insulīna koncentrācijas mazināšanos plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pioglitazona un gliklazīda monoterapijas salīdzinājuma klīniskais pētījums tika pagarināts līdz diviem gadiem, lai novērtētu laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim (nosaka pēc $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ pēc pirmajiem sešiem terapijas mēnešiem). Kaplan-Meier analīze liecināja par īsāku laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim ar gliklazīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar pioglitazona grupu. Pēc diviem gadiem glikēmijas kontrole (izteikta kā $HbA_{1c} < 8,0\%$) saglabājās 69% ar pioglitazonu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 50% pacientu, kuri saņēma gliklazīdu. Divus gadus ilgā kombinētas terapijas pētījumā, kurā salīdzināja pioglitazonu un gliklazīdu, pievienojot tos metformīnam, glikēmijas kontrole, izteikta kā vidējās HbA_{1c} pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem raksturlielumiem, pēc viena gada ārstēšanas abās grupās bija vienāda. HbA_{1c} pasliktināšanās ātrums otrā gada laikā pioglitazona lietošanas gadījumā bija mazāks nekā gliklazīda lietošanas gadījumā.

Ar placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz trīs mēnešus ilgu insulīna optimizācijas periodu, tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupās uz 12 mēnešiem. Pacientiem, kuri saņēma pioglitazonu, HbA_{1c} samazinājās vidēji par 0,45%, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuri turpināja saņemt insulīnu vienu pašu, kā arī samazinājās insulīna deva ar pioglitazonu ārstēto pacientu grupā.

HOMA analīze liecina, ka pioglitazons uzlabo beta šūnu darbību, kā arī palielina jutību pret insulīnu. Divus gadus ilgi klīniskie pētījumi liecina par šīs iedarbības saglabāšanos.

Vienu gadu ilgos klīniskajos pētījumos pioglitazons nemainīgi statistiski nozīmīgi pazemināja albumīna/kreatinīna attiecību salīdzinājumā ar sākotnējo raksturlielumu.

Pioglitazona (45 mg monoterapijā salīdzinājumā ar placebo) iedarbība tika pētīta nelielā 18 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta slimniekiem. Pioglitazona terapijas laikā novēroja nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīgi mazinājās viscerālo tauku daudzums, bet ekstraabdominālo tauku daudzums palielinājās. Vienlaikus ar pioglitazona izraisītajām tauku sadales pārmaiņām novēroja insulīna jutības palielināšanos. Vairumā klīnisko pētījumu novērota kopējā plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju daudzuma samazināšanās vienlaikus ar ABL holesterīna līmeņa palielināšanos.

salīdzinājumā ar placebo, bet ZBL holesterīna līmenis paaugstinājās nedaudz, taču ne klīniski nozīmīgi.

Līdz divus gadus ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons pazemināja kopējo plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju līmeni un paaugstināja ABL holesterīna līmeni salīdzinājumā ar placebo, metformīnu un gliklazīdu. Pioglitazons neizraisīja statistiski nozīmīgu ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet metformīna un gliklazīda lietošanas gadījumā novēroja tā pazemināšanos. 20 nedēļu pētījumā pioglitazons ne tikai pazemināja triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, bet arī samazināja postprandiālo hipertrigliceridēmiju, ietekmējot gan absorbētos, gan aknās sintezētos triglicerīdus. Šī iedarbība nav atkarīga no pioglitazona ietekmes uz glikēmiju, un statistiski nozīmīgi atšķiras no glibenklamīda ietekmes.

Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā *PROactive*, 5238 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupā papildus esošai pret diabēta vai kardiovaskulārai terapijai uz laiku līdz 3,5 gadiem. Pētījuma subjektu vidējais vecums bija 62 gadi; diabēta vidējais ilgums bija 9,5 gadi. Apmēram viena trešdaļa pacientu saņēma insulīnu kombinācijā ar metformīnu un vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Lai piedalītos pētījumā, pacientam bija jābūt vienam no sekojošiem kritērijiem: miokarda infarkts, insults, perkutāna kardioloģiska iejaukšanās vai koronārās artērijas šunts, akūts koronārs sindroms, koronāro artēriju slimība vai perifēro artēriju obstruktīva slimība. Gandrīz pusei pacientu bija miokarda infarkts anamnēzē, un apmēram 20% bija insults. Apmēram pusei pētījuma subjektu bija vismaz divi no kardiovaskulārajiem kritērijiem. Gandrīz visi subjekti (95%) saņēma kardiovaskulāros medikamentus (beta blokatori, ACE inhibitori, angiotensīna II antagonisti, kalcija kanāla blokatori, nitrāti, diurētiski līdzekļi, aspirīns, statīni, fibrāti).

Lai arī pētījumā netika sasniegts primārais mērķis, kas bija apkopot visus mirstības cēloņus, miokarda infarktus bez fatāla iznākuma, insultus, akūta koronāra sindroma gadījumus, kājas amputācijas, koronāras revaskularizācijas gadījumus un kājas revaskularizācijas gadījumus, rezultāti liecina, ka nav novērotas ilgtermiņa kardiovaskulāras problēmas saistībā ar pioglitazona lietošanu. Taču palielinājās tūskas, svara pieauguma un sirds mazspējas gadījumu skaits. Netika novērota mirstības palielināšanās sirds mazspējas dēļ.

Pediatriskā populācija Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par pioglitazonu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar 2. tipa cukura diabētu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc ieņemšanas. Koncentrācija plazmā palielinājās proporcionāli, lietojot 2–60 mg devas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4–7 zāļu lietošanas dienām. Atkārtota devu lietošana neizraisa savienojuma vai tā metabolītu uzkrāšanos. Uztura lietošana neietekmē uzsūkšanos. Absolūtā bioloģiskā pieejamība pārsniedz 80%.

Izkliede

Aprēķinātais izklijes tilpums cilvēkam ir 0,25 l/kg.

Pioglitazons un visi aktīvie metabolīti plaši saistās ar plazmas olbaltumiem (> 99%).

Biotransformācija

Pioglitazons tiek plaši metabolizēts aknās alifātisko metilēngrupu hidroksilēšanas veidā. Tas galvenokārt notiek ar citohroma P450C8 palīdzību, lai gan mazākā mērā var būt iesaistītas citas izoformas. Trīs no sešiem konstatētiem metabolītiem ir aktīvi (M-II, M-III un M-IV). Ja ņem vērā

aktivitāti, koncentrāciju un saistību ar olbaltumiem, pioglitazons un M-III metabolīts vienlīdz labi nodrošina efektivitāti. Šai ziņā M-IV ieguldījums efektivitātē trīskārtīgi pārsniedz pioglitazona „daļu”, turpretī M-II relatīvā efektivitāte ir minimāla.

In vitro pētījumos netika konstatēts, ka pioglitazons inhibētu kādu citohroma P450 apakštipu. Cilvēkam netiek inducēti galvenie inducējamie P450 izoenzīmi 1A, 2C8/9 un 3A4.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē ne digoksīna, varfarīna, fenpropoumona un metformīna farmakokinētiku, ne farmakodinamiku. Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P540 2C8 inhibitoru) vai rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona plazmas koncentrācijas attiecīgi palielināšanos vai samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc perorālas radioloģiski iezīmēta pioglitazona lietošanas cilvēkam radioaktīvais elements tika konstatēts galvenokārt izkārnījumos (55%) un mazākā daudzumā urīnā (45%). Dzīvniekiem gan urīnā, gan izkārnījumos konstatējams tikai neliels neizmainīta pioglitazona daudzums. Neizmainīta pioglitazona vidējais plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkam ir 5–6 h, un tā kopējo aktīvo metabolītu vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir 16–23 h.

Vecāki cilvēki

Farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā ir līdzīga 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un jauniem cilvēkiem.

Pavājināta aknu darbība

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību pioglitazona un tā metabolītu koncentrācija plazmā ir zemāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, bet zāļu pamatvielas perorālais klīrenss ir līdzīgs. Tādējādi brīvā (nesaistītā) pioglitazona koncentrācija nemainās.

Pavājināta nieru darbība

Pioglitazona kopējā koncentrācija plazmā nemainās, bet palielinās izkļiedes tilpums. Tādēļ būtiski samazinās patiesais klīrenss vienlaikus ar nesaistītās pioglitazona frakcijas palielināšanos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģijas pētījumos pēc atkārtotu devu lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja plazmas tilpuma palielināšanos, kas izraisīja hemodilūciju, anēmiju un atgriezenisku ekscentrisku sirds hipertrofiju. Novērota arī pastiprināta tauku izgulsnēšanās un infiltrācija. Šie novērojumi attiecināmi uz visu sugu dzīvniekiem, ja koncentrācija plazmā < 4 reizes pārsniedza klīniskas lietošanas gadījumā sasniedzamo koncentrāciju. Dzīvnieku pētījumos ar pioglitazonu konstatēta kavēta augļa augšana. To attiecināja uz pioglitazona darbību, mazinot mātes hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas vērojama grūtniecības laikā, un tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību.

Pioglitazons neuzrādīja genotoksiskas īpašības vairākos *in vivo* un *in vitro* veiktos genotoksicitātes pētījumos. Palielinātu urīnpūšļa epitēlija hiperplāzijas (tēviņiem un mātītēm) un audzēju (tēviņiem) sastopamību konstatēja žurkām, kuras ar pioglitazonu ārstēja līdz 2 gadiem.

Tika pieņemts, ka urīnakmeņu veidošanās vai esamība ar sekojošu kairinājumu un hiperplāziju ir mehānisms novērotajai tumorogēnajai reakcijai peļu tēviņiem. 24 mēnešu ilgi mehānisma pētījumi peļu tēviņiem parādīja, ka pioglitazona lietošana paaugstināja hiperplastisku urīnpūšļa izmaiņu incidenci. Uztura paskābināšana būtiski samazināja, bet pilnībā nenovērsa audzēju sastopamību. Mikrokristālu klātbūtne saasināja hiperplastisko reakciju, bet netika uzskatīta par hiperplastisko

izmaiņu primāro cēloni. Nevar izslēgt tumorogēnās atrades peļu tēviņiem nozīmi cilvēkam.

Kancerogēnu atbildes reakciju nekonstatēja abu dzimumu pelēm. Urīnpūšļa hiperplāziju nekonstatēja suņiem vai pērtiķiem, kurus ārstēja ar pioglitazonu līdz 12 mēnešiem.

Ģimenes adenomatozās polipozes (*FAP*) dzīvnieku modelī ārstēšana ar diviem citiem tiazolidīndioniem pastiprināja dažādu audzēju rašanos resnajās zarnās. Šī novērojuma nozīme nav zināma.

Vides riska novērtējums (VRN): nav sagaidāma ietekme uz apkārtējo vidi pioglitazona klīniskas lietošanas rezultātā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Hidroksipropilceluloze (E463)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts (E572)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (OPA/AL/PVH-Al folija): 14, 28, 30, 56, 60, 90 un 98 tabletēm kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

14 tabletes: EU/1/11/721/008
28 tabletes: EU/1/11/721/009
30 tabletes: EU/1/11/721/010
56 tabletes: EU/1/11/721/011
60 tabletes: EU/1/11/721/012

90 tabletes: EU/1/11/721/013
98 tabletes: EU/1/11/721/014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2012. gada 21. martā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2013

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paglitaz 45 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 45 mg pioglitazona (*Pioglitazonum*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 264,68 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar slīpām malām un iegravētu "45" vienā tabletes pusē (tabletes diametrs ir 10,0 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pioglitazons indicēts kā otrās vai trešās kārtas līdzeklis 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, kā aprakstīts zemāk:

kā **monoterapija**

- pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu), kuriem pietiekamu kompensāciju nevar sasniegt ar diētu un fizisko slodzi un kuriem metformīna lietošana nav piemērota kontrindikāciju vai nepanesamības dēļ;

kā **divkārša perorāla terapija** kombinācijā ar

- metformīnu pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu) ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz maksimālās panesamās metformīna devas monoterapiju;
- sulfonilurīnvielas atvasinājumu tikai tiem pieaugušiem pacientiem, kuriem konstatēta metformīna nepanesamība vai kuriem metformīns ir kontrindicēts, ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz maksimālās panesamās sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas monoterapiju;

kā **trīskārša perorāla terapija** kombinācijā ar

- metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu pieaugušiem pacientiem (īpaši pacientiem ar lieku ķermeņa masu) ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz divkāršu perorālu terapiju.
- Pioglitazons ir indicēts arī kombinācijā ar insulīnu pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, kuri lieto insulīnu, un kuri nevar lietot metformīnu kontrindikāciju vai nepanesības dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3–6 mēnešus pēc pioglitazona terapijas uzsākšanas atkārtoti jāizvērtē pacientu stāvoklis, lai novērtētu, vai atbildes reakcija uz ārstēšanu ir atbilstoša (piemēram, HbA1c vērtības samazinājums). Pacientiem, kuriem nav vērojama atbilstoša atbildes reakcija, pioglitazona lietošana jāpārtrauc. Ņemot vērā ilgstošas terapijas iespējamo risku, zāļu parakstītājiem turpmākās regulārās pacientu pārbaudēs jāpārliedzinās, ka pioglitazona terapijas guvums joprojām ir saglabāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pioglitazona lietošanu var sākt ar 15 mg vai 30 mg reizi dienā. Devu var pakāpeniski palielināt līdz 45 mg reizi dienā.

Kombinācijā ar insulīnu, uzsākot terapiju ar pioglitazonu, insulīna devu var saglabāt. Ja pacients ziņo par hipoglikēmiju, insulīna deva ir jāsamazina.

Īpašas pacientu grupas

Vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ārstēšana jāuzsāk ar zemāko pieejamo devu un deva jāpalielina pakāpeniski, īpaši, ja pioglitazonu lieto kombinācijā ar insulīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu Šķidruma aizture un sirds mazspēja).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 4 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejama informācija par zāļu lietošanu pacientiem, kuriem veic dialīzi, tādēļ šiem pacientiem pioglitazonu nedrīkst lietot.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pioglitazonu nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktus).

Pediatriskā populācija

Nav pierādīta pioglitazona drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem, jaunākiem par 18 gadiem. Šādi dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pioglitazona tabletes lieto iekšķīgi vienreiz dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Tabletes norij, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Pioglitazons kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- sirds mazspēju (arī anamnēzē) (NYHA 1. – 4. pakāpe),
- aknu darbības traucējumiem,
- diabētisko ketoacidozi,
- urīnpūšļa vēzi vai urīnpūšļa vēzi anamnēzē,
- neprecizētu makroskopisku hematūriju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šķidruma aizture un sirds mazspēja

Paglitaz var izraisīt šķidruma aizturi, kas var pasliktināt vai pāātrināt sirds mazspēju. Ārstējot pacientus, kuriem ir vismaz viens hroniskas sirds mazspējas attīstības risks (piem., miokarda infarkts

vai simptomātiska koronāro artēriju slimība anamnēzē, vai gados vecāki pacienti), ārstam jāsāk ārstēšana ar viszemāko devu un tā jāpalielina pakāpeniski. Jānovēro, vai pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir samazināta sirds rezerve, neparādās sirds mazspējas, ķermeņa masas palielināšanās vai tūskas pazīmes un simptomi. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par sirds mazspējas gadījumiem, lietojot pioglitazonu kopā ar insulīnu, kā arī pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē. Lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu, ir jāvēro, vai pacientam neparādās sirds mazspējas pazīmes vai simptomi, svara pieaugums vai tūska. Tā kā gan insulīna, gan pioglitazona lietošanas laikā novērota šķidruma aizture, vienlaicīga šo preparātu lietošana var palielināt tūskas attīstības risku. Pēcregistrācijas periodā ir ziņots arī par perifēru tūsku un sirds mazspēju pacientiem, kuri vienlaikus lieto pioglitazonu un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, ieskaitot selektīvus COX-2 inhibitorus. Pasliktinoties sirdsdarbībai, pioglitazona lietošana jāpārtrauc.

Ir veikts kardiovaskulāra iznākuma pētījums ar pioglitazonu pacientiem līdz 75 gadu vecumam ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē. Pioglitazons vai placebo tika pievienots esošai pret diabētu un kardiovaskulārai terapijai līdz 3,5 gadiem ilgi. Šajā pētījumā biežāk tika ziņots par sirds mazspējas attīstības gadījumiem, taču mirstība šajā pētījumā nepalielinājās.

Vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem lietošana kombinācijā ar insulīnu jāizvērtē piesardzīgi, jo pastāv paaugstināts smagas sirds mazspējas risks.

Ņemot vērā ar vecumu saistītos riskus (galvenokārt urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku), gados vecākiem cilvēkiem rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumu samērs gan pirms ārstēšanas, gan tās laikā.

Urīnpūšļa vēzis

Veicot kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, tika konstatēts, ka pioglitazona grupā urīnpūšļa vēža gadījumi bija biežāki (19 gadījumi uz 12506 pacientiem, 0,15 %) nekā kontroles grupās (7 gadījumi uz 10212 pacientiem, 0,07 %), RK=2,64 (95 % TI 1,11–6,31, P=0,029). Pēc tam, kad no analīzes tika izslēgti pacienti, kuri urīnpūšļa vēža diagnosticēšanas brīdī pētījuma zāļu iedarbībai bija pakļauti mazāk par gadu, pioglitazona grupā palika 7 gadījumi (0,06 %), bet kontroles grupās — 2 gadījumi (0,02 %). Arī pieejamie epidemioloģiskie dati ļauj domāt par nedaudz paaugstinātu urīnpūšļa vēža risku ar pioglitazonu ārstētiem diabēta pacientiem, īpaši tiem pacientiem, kuri tika ārstēti visilgāk un ar visaugstākajām kumulatīvajām devām. Nevar arī izslēgt iespējamo risku pēc īstermiņa ārstēšanas.

Urīnpūšļa vēža riska faktori jāizvērtē pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas (risku faktori ir vecums, smēķēšanas anamnēze, atsevišķu arod faktoru un ķīmijterapijas līdzekļu ietekme, piemēram, ciklofosfamīds vai iepriekšēja staru terapija iegurņa rajonā). Pirms uzsāk terapiju ar pioglitazonu, jāizmeklē jebkāda veida makroskopiska hematūrija.

Pacientiem jāsniedz norādījumi nekavējoties griezties pie ārsta, ja terapijas laikā parādās makroskopiska hematūrija vai citi simptomi, tādi kā dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt.

Aknu darbības kontrole

Pēcregistrācijas periodā saņemti reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem ieteicams regulāri pārbaudīt aknu enzīmu līmeni. Pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas aknu enzīmu līmenis jāpārbauda visiem pacientiem. Pioglitazona terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (AlAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai ar kādām citām aknu slimības pazīmēm.

Pēc pioglitazona terapijas sākšanas aknu enzīmus ieteicams pārbaudīt periodiski, ņemot vērā klīnisko novērtējumu. Ja pioglitazona terapijas laikā AlAT līmenis līdz 3 reizēm pārsniedz normas augšējo robežu, pēc iespējas ātrāk atkārtoti jāpārbauda visu aknu enzīmu līmenis. Ja AlAT līmenis saglabājas vairāk nekā trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšana jāpārtrauc. Ja kādam

pacientam rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama šķebnāšana, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija un/vai tumšs urīns, jāpārbauda aknu enzīmi. Lēmums par pioglitazonu terapijas turpināšanu pacientam jāpieņem, ņemot vērā laboratorisko izmeklējumu rezultātus. Ja rodas dzelte, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Kermeņa masas palielināšanās

Ar pioglitazonu veiktos klīniskajos pētījumos novērota ar devu saistīta ķermeņa masas palielināšanās, kas var būt tauku uzkrāšanās dēļ, vai atsevišķos gadījumos saistīta ar šķidruma aizturi. Dažos gadījumos ķermeņa masas palielināšanās var būt sirds mazspējas simptoms, un tāpēc rūpīgi jākontrolē pacienta svars. Cukura diabēta ārstēšana ietver arī diētu. Pacientam jāiesaka rūpīgi ievērot diētu ar precīzu kaloriju daudzumu.

Hematoloģija

Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu novērota neliela hemoglobīna (relatīvā samazināšanās par 4%) un hematokrīta (relatīvā samazināšanās par 4,1%) pazemināšanās vienlaikus ar hemoģilūciju. Līdzīgas pārmaiņas novērotas ar metformīnu (hemoglobīna un hematokrīta līmeņa relatīvā samazināšanās par 3–4% un 3,6–4,1%) un mazākā mērā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un insulīnu ārstētiem pacientiem (hemoglobīna un hematokrīta līmeņa relatīvā samazināšanās par 1–2% un 1–3,2%) veiktajā salīdzinošā kontrolētā klīniskajā pētījumā ar pioglitazonu.

Hipoglikēmija

Paaugstinātas jutības pret insulīnu dēļ pacienti, kas saņem pioglitazonu divkārsā vai trīskārsā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai divkārsā terapijā ar insulīnu, var būt pakļauti ar devu saistītam hipoglikēmijas riskam, un var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšana.

Acu slimības

Lietojot tiazolidīndionus, tostarp pioglitazonu, saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par pirmreizēju diabētisku makulas tūsķu ar samazinātu redzes asumu vai tās pastiprināšanos. Daudzi no šiem pacientiem ziņoja par vienlaicīgu perifēru tūsķu. Nav skaidrs, vai pastāv tieša saistība starp pioglitazonu un makulas tūsķu, bet, ja pacients sūdzas par redzes asuma traucējumiem, ārstiem jādomā par makulas tūsķas attīstības iespējamību un jāapsver nepieciešamība nosūtīt pacientu pie oftalmologa.

Citi

Palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm konstatēts, veicot randomizētu, kontrolētu, dubultmaskētu klīnisko pētījumu apvienotu analīzi par kaulu lūzumu blakusparādībām vairāk nekā 8100 pacientiem, kas lietoja pioglitazonu, un 7400 pacientiem, kas ārstēti ar salīdzināmu terapiju līdz 3,5 gadiem ilgi.

Lūzumus novēroja 2,6% sieviešu, kas lietoja pioglitazonu, salīdzinot ar 1,7% sieviešu, kas tika ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās vīriešiem, kas tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%), netika novērota.

Aprēķinātais lūzumu biežums bija 1,9 lūzumi uz 100 pacientgadiem sievietēm, kas ārstētas ar pioglitazonu, un 1,1 lūzums uz 100 pacientgadiem sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Tādēļ sievietēm, kas lietoja pioglitazonu, novērotā lūzumu riska palielināšanās šai datu kopā ir 0,8 lūzumi uz 100 lietošanas pacientgadiem.

3,5 gadu laikā kardiovaskulārā riska *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%; 1,0 lūzums uz 100 pacientgadiem) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%; 0,5 lūzumi uz 100 pacientgadiem) sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%) pret salīdzināmu terapiju (2,1%) netika novērota.

Daži epidemioloģiski pētījumi liecina par līdzīgi paaugstinātu lūzumu risku gan vīriešiem, gan sievietēm.

Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu pacientu aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks.

Insulīna darbības pastiprināšanās dēļ ārstēšana ar pioglitazonu pacientēm ar policistisku olnīcu sindromu var izraisīt ovulācijas atjaunošanos. Šīm pacientēm var iestāties grūtniecība. Pacientēm jāapzinās grūtniecības rašanās iespējamība un, ja paciente vēlas grūtniecību vai tā iestājas, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pioglitazons jālieto ar piesardzību pacientiem, kas vienlaicīgi lieto arī citohroma P450 2C8 inhibitorus (piemēram, gemfibrozilu) vai induktorus (piemēram, rifampicīnu). Stingri jāseko glikēmijas kontrolei. Jāapsver pioglitazona devas pielāgošana ieteicamo devu robežās vai izmaiņas diabēta terapijā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paglitaz tabletes satur laktozes monohidrātu, un tāpēc tās nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē digoksīna, varfarīna, fenprokumona un metformīna farmakokinētiku un farmakodinamiku. Pioglitazona lietošana vienlaikus ar sulfonilurīnvielas preparātiem neietekmē sulfonilurīnvielas atvasinājumu farmakokinētiku un farmakodinamiku. Pētījumi cilvēkiem neliecina par citohroma P450, 1A, 2C8/9 un 3A4 apakštipu indukciju. *In vitro* pētījumos nav konstatēta citohroma P450 apakštipu inhibēšana. Tādēļ mijiedarbība ar vielām, ko metabolizē šie enzīmi, piemēram, ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem, ciklosporīnu, kalcija kanālu blokatoriem un hidroksimetilglutaril-koenzīma A reduktāzes (HMGCoA) inhibitoriem, nav raksturīga.

Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P450 2C8 inhibitors) izraisītu trīskāršu pioglitazona AUC palielināšanos. Tā kā pastāv ar devu saistīta nevēlamu blakusparādību pieauguma iespēja, vienlaicīgi lietojot gemfibrozilu, var būt nepieciešams samazināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona AUC samazināšanos par 54%. Lietojot kopā ar rifampicīnu, var būt nepieciešams palielināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami atbilstoši klīniskie dati, lai varētu vērtēt pioglitazona lietošanas drošību grūtniecības laikā. Pētījumos ar pioglitazonu dzīvniekiem novēroja augļa augšanas aizturi. Tas bija saistīts ar pioglitazona darbību, samazinot mātiķes hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas attīstās grūtniecības laikā, tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību. Šāda darbības mehānisma nozīme cilvēkam nav skaidra, tāpēc pioglitazonu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pioglitazons konstatēts žurku mātiķu pienā. Nav zināms, vai pioglitazons izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Tādēļ pioglitazonu nedrīkst lietot sievietes barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumos netika novērota ietekme uz pārošanos, apaugļošanos vai fertilitātes rādītājiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pioglitazons neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr personām, kurām novēro redzes traucējumus, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības, kas novērotas vairāk ($> 0,5\%$) nekā placebo lietošanas gadījumā un vairāk nekā atsevišķos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši pioglitazonu dubultmaskētos pētījumos, minētas tālāk saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem pēc sistēmas orgānu grupas un absolūtās sastopamības.

Sastopamība noteikta šādi:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);
- ļoti reti ($< 1/10\ 000$);
- nav zināmi (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamās informācijas).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma un nopietnības samazinājuma secībā.

Tabulā attēlots blakusparādību saraksts

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monoterapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfourīnvielu	ar metformīnu un sulfourīnvielu	ar insulīnu
Infekcijas un infestācijas					
augšējo elpceļu infekcijas	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
bronhīts					bieži
sinusīts	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi					
anēmija		bieži			
Imūnās sistēmas traucējumi					
Paaugstināta jutība un alerģiskas reakcijas ¹	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi					
hipoglikēmija			retāk	ļoti bieži	bieži
palielināta			retāk		

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monoterapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfourīnvielu	ar metformīnu un sulfourīnvielu	ar insulīnu
ēstgriba					
Nervu sistēmas traucējumi					
hipoestēzija	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
galvassāpes		bieži	retāk		
reibonis			bieži		
bezmiegs	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Acu bojājumi					
redzes traucējumi ²	bieži	bieži	retāk		
makulas tūska ³	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi					
vertigo			retāk		
Sirds funkcijas traucējumi					
sirds mazspēja ⁴					bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)					
urīnpūšļa vēzis	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības					
apgrūtināta elpošana					bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi					
vēdera uzpūšanās		retāk	bieži		
Ādas un zemādas audu bojājumi					
svīšana			retāk		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas					

Blakusparādība	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Monotera- pija	Kombinācija			
		ar metformī- nu	ar sulfourīn- vielu	ar metformīnu un sulfourīn- vielu	ar insulīnu
bojājumi					
kaulu lūzumi ⁵	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
artralģija		bieži		bieži	bieži
muguras sāpes					bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi					
hematūrija		bieži			
glikozūrija			retāk		
proteinūrija			retāk		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības					
erekcijas traucējumi		bieži			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā					
tūska					ļoti bieži
nogurums			retāk		
Izmeklējumi					
ķermeņa masas palielināšanās ⁶	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
paaugstināts kreatīnfosfo- kināzes līmenis asinīs				bieži	
paaugstināts laktātdehidro- genāzes līmenis			retāk		
paaugstināts alanīnamino- transferāzes līmenis ⁷	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi

Noteiktu nevēlamo blakusparādību apraksts

¹ Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem. Reakcijas ietver anafilaksi, angioedēmu un nātreni.

² Par redzes traucējumiem ziņots galvenokārt ārstēšanas sākumā, un tie saistīti ar glikozes līmeņa

pārmaiņām asinīs, kas rada īslaicīgu lēcas pietūkumu un refrakcijas indeksa pārmaiņas, ko novēro arī citu hipoglikemizējošo līdzekļu lietošanas gadījumā.

³ Kontrolētos klīniskajos pētījumos saņemti ziņojumi par tūsku no 6–9% ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem viena gada laikā. Tūskas sastopamība salīdzināmās grupās (sulfonilurīnvielas atvasinājumi, metformīns) bija 2–5%. Tūska parasti bija viegli vai mēreni izteikta un ārstēšana nebija jāpārtrauc.

⁴ Kontrolētos klīniskajos pētījumos ziņojumi par sirds mazspēju pioglitazona terapijas gadījumā saņemti tikpat bieži cik placebo, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietotāju grupās, taču ziņojumu skaits bija lielāks, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu. Pētījumā pacientiem ar smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē smagas sirds mazspējas biežums bija par 1,6% lielāks, lietojot pioglitazonu (salīdzinot ar placebo), pievienojot to terapijai, kuras sastāvdaļa bija insulīns. Tomēr tas neveicināja mirstības pieaugumu šajā pētījumā. Šajā pētījumā pacientiem, kas saņem pioglitazonu un insulīnu, lielāka pacientu ar sirds mazspēju procentuālā attiecība tika novērota pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem (9,7% salīdzinot ar 4,0%). Pacientiem, kas lieto insulīnu bez pioglitazona, sirds mazspējas biežums bija 8,2% ≥ 65 gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar 4,0% pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem. Par sirds mazspēju ziņots pioglitazona plašas lietošanas laikā, un biežāk, ja pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē.

⁵ Tika veiktas apvienotas analīzes par kaulu lūzumu blakusparādību ziņojumiem randomizētos, ar salīdzināmu terapiju kontrolētos, dubultmaskētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 8100 pacientiem ar pioglitazonu ārstētās grupās un 7400 ar salīdzināmu terapiju ārstētās grupās 3,5 gadus ilgi. Sievietēm, kas lietoja pioglitazonu, tika novērots lielāks lūzumu biežums (2,6%) nekā sievietēm, kas lietoja salīdzināmu terapiju (1,7%). Vīriešiem, kas tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), netika novērota kaulu lūzumu biežuma palielināšanās, vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%).

3,5 gadus ilgā *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%) sievietēm, kas ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (2,1%), netika novērota.

⁶ Aktīvos salīdzinošos kontrolētos pētījumos, lietojot pioglitazonu monoterapijā, vidējā ķermeņa masas palielināšanās bija 2–3 kg gada laikā. Tas ir tikpat cik novērots sulfonilurīnvielas atvasinājuma aktīvajā salīdzinājuma grupā. Kombinētos pētījumos pioglitazona pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas palielināšanos vidēji par 1,5 kg gada laikā, un pievienošana sulfonilurīnvielas atvasinājumam – par 2,8 kg. Salīdzināmā grupā sulfonilurīnvielas atvasinājuma pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas palielināšanos vidēji par 1,3 kg, un metformīna pievienošana sulfonilurīnvielas atvasinājumam izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vidēji par 1,0 kg.

⁷ Ar pioglitazonu veiktos klīniskajos pētījumos ALAT paaugstināšanās, vairāk nekā trīs reizes pārsniedzot augšējo normas robežu, tika novērota tikpat bieži kā placebo grupā, bet retāk nekā metformīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma salīdzinājuma grupās. Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu pazeminājās vidējais aknu enzīmu līmenis. Pēcregistrācijas pieredzes laikā bijuši reti aknu enzīmu paaugstināšanās un hepatocelulāras disfunkcijas gadījumi. Lai gan ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu, cēloniska sakarība nav noteikta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Klīniskos pētījumos pacienti ir lietojuši pioglitazonu lielākā devā nekā ieteiktā augstākā deva – 45 mg dienā. Maksimālā deva, par ko ir ziņots, ir 120 mg dienā četras dienas, tad 180 mg dienā septiņas dienas, un tas neizraisīja nekādus simptomus.

Hipoglikēmija var attīstīties, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas preparātiem vai insulīnu.

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un vispārēja uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, hipoglikemizējošs līdzeklis, izņemot insulīnus; ATK kods: A10BG03.

Darbības mehānisms

Pioglitazona darbība saistīta ar rezistences pret insulīnu samazināšanu. Pioglitazons darbojas, aktivējot specifiskus kodolu receptorus (peroksisomu proliferatoraktivētos gamma receptorus), tādējādi palielinot dzīvnieku aknu, taukaudu un skeleta muskuļu šūnu jutību pret insulīnu. Pierādīts, ka ārstēšana ar pioglitazonu mazina glikozes izdalīšanos no aknām un palielina perifērisko glikozes izmantošanu insulīna rezistences apstākļos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu uzlabojas tukšas dūšas un postprandiālās glikēmijas kontrole. Glikēmijas kontroles uzlabošanās saistīta ar insulīna koncentrācijas mazināšanos plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pioglitazona un gliklazīda monoterapijas salīdzinājuma klīniskais pētījums tika pagarināts līdz diviem gadiem, lai novērtētu laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim (nosaka pēc $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ pēc pirmajiem sešiem terapijas mēnešiem). Kaplan-Meier analīze liecināja par īsāku laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim ar gliklazīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar pioglitazona grupu. Pēc diviem gadiem glikēmijas kontrole (izteikta kā $HbA_{1c} < 8,0\%$) saglabājās 69% ar pioglitazonu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 50% pacientu, kuri saņēma gliklazīdu. Divus gadus ilgā kombinētas terapijas pētījumā, kurā salīdzināja pioglitazonu un gliklazīdu, pievienojot tos metformīnam, glikēmijas kontrole, izteikta kā vidējās HbA_{1c} pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem raksturlielumiem, pēc viena gada ārstēšanas abās grupās bija vienāda. HbA_{1c} pasliktināšanās ātrums otrā gada laikā pioglitazona lietošanas gadījumā bija mazāks nekā gliklazīda lietošanas gadījumā.

Ar placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz trīs mēnešus ilgu insulīna optimizācijas periodu, tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupās uz 12 mēnešiem. Pacientiem, kuri saņēma pioglitazonu, HbA_{1c} samazinājās vidēji par 0,45%, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuri turpināja saņemt insulīnu vienu pašu, kā arī samazinājās insulīna deva ar pioglitazonu ārstēto pacientu grupā.

HOMA analīze liecina, ka pioglitazons uzlabo beta šūnu darbību, kā arī palielina jutību pret insulīnu. Divus gadus ilgi klīniskie pētījumi liecina par šīs iedarbības saglabāšanos.

Vienu gadu ilgos klīniskajos pētījumos pioglitazons nemainīgi statistiski nozīmīgi pazemināja albumīna/kreatinīna attiecību salīdzinājumā ar sākotnējo raksturlielumu.

Pioglitazona (45 mg monoterapijā salīdzinājumā ar placebo) iedarbība tika pētīta nelielā 18 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta slimniekiem. Pioglitazona terapijas laikā novēroja nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīgi mazinājās viscerālo tauku daudzums, bet ekstraabdominālo tauku daudzums palielinājās. Vienlaikus ar pioglitazona izraisītajām tauku sadales pārmaiņām novēroja insulīna jutības palielināšanos. Vairumā klīnisko pētījumu novērota kopējā plazmas triglicerīdu un

brīvo taukskābju daudzuma samazināšanās vienlaikus ar ABL holesterīna līmeņa palielināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet ZBL holesterīna līmenis paaugstinājās nedaudz, taču ne klīniski nozīmīgi.

Līdz divus gadus ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons pazemināja kopējo plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju līmeni un paaugstināja ABL holesterīna līmeni salīdzinājumā ar placebo, metformīnu un gliklazīdu. Pioglitazons neizraisīja statistiski nozīmīgu ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet metformīna un gliklazīda lietošanas gadījumā novēroja tā pazemināšanos. 20 nedēļu pētījumā pioglitazons ne tikai pazemināja triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, bet arī samazināja postprandiālo hipertrigliceridēmiju, ietekmējot gan absorbētos, gan aknās sintezētos triglicerīdus. Šī iedarbība nav atkarīga no pioglitazona ietekmes uz glikēmiju, un statistiski nozīmīgi atšķiras no glibenklamīda ietekmes.

Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā *PROactive*, 5238 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupā papildus esošai pret diabētu vai kardiovaskulārai terapijai uz laiku līdz 3,5 gadiem. Pētījuma subjektu vidējais vecums bija 62 gadi; diabēta vidējais ilgums bija 9,5 gadi. Apmēram viena trešdaļa pacientu saņēma insulīnu kombinācijā ar metformīnu un vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Lai piedalītos pētījumā, pacientam bija jābūt vienam no sekojošiem kritērijiem: miokarda infarkts, insults, perkutāna kardioloģiska iejaukšanās vai koronārās artērijas šunts, akūts koronārs sindroms, koronāro artēriju slimība vai perifēro artēriju obstruktīva slimība. Gandrīz pusei pacientu bija miokarda infarkts anamnēzē, un apmēram 20% bija insults. Apmēram pusei pētījuma subjektu bija vismaz divi no kardiovaskulārajiem kritērijiem. Gandrīz visi subjekti (95%) saņēma kardiovaskulāros medikamentus (beta blokatori, ACE inhibitori, angiotensīna II antagonisti, kalcija kanāla blokatori, nitrāti, diurētiski līdzekļi, aspirīns, statīni, fibrāti).

Lai arī pētījumā netika sasniegts primārais mērķis, kas bija apkopot visus mirstības cēloņus, miokarda infarktus bez fatāla iznākuma, insultus, akūta koronāra sindroma gadījumus, kājas amputācijas, koronāras revaskularizācijas gadījumus un kājas revaskularizācijas gadījumus, rezultāti liecina, ka nav novērotas ilgtermiņa kardiovaskulāras problēmas saistībā ar pioglitazona lietošanu. Taču palielinājās tūskas, svara pieauguma un sirds mazspējas gadījumu skaits. Netika novērota mirstības palielināšanās sirds mazspējas dēļ.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par pioglitazonu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar 2. tipa cukura diabētu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc ieņemšanas. Koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli, lietojot 2–60 mg devas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4–7 zāļu lietošanas dienām. Atkārtota devu lietošana neizraisa savienojuma vai tā metabolītu uzkrāšanos. Uztura lietošana neietekmē uzsūkšanos. Absolutā bioloģiskā pieejamība pārsniedz 80%.

Izkliede

Aprēķinātais izklijes tilpums cilvēkam ir 0,25 l/kg.

Pioglitazons un visi aktīvie metabolīti plaši saistās ar plazmas olbaltumiem (> 99%).

Biotransformācija

Pioglitazons tiek plaši metabolizēts aknās alifātisko metilēngrupu hidroksilēšanas veidā. Tas

galvenokārt notiek ar citohroma P4502C8 palīdzību, lai gan mazākā mērā var būt iesaistītas citas izoformas. Trīs no sešiem konstatētiem metabolītiem ir aktīvi (M-II, M-III un M-IV). Ja ņem vērā aktivitāti, koncentrāciju un saistību ar olbaltumiem, pioglitazons un M-III metabolīts vienlīdz labi nodrošina efektivitāti. Šai ziņā M-IV ieguldījums efektivitātē trīskārtīgi pārsniedz pioglitazona „daļu”, turpretī M-II relatīvā efektivitāte ir minimāla.

In vitro pētījumos netika konstatēts, ka pioglitazons inhibētu kādu citohroma P450 apakštipu. Cilvēkam netiek inducēti galvenie inducējamie P450 izoenzīmi 1A, 2C8/9 un 3A4.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē ne digoksīna, varfarīna, fenpropoumona un metformīna farmakokinētiku, ne farmakodinamiku. Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P540 2C8 inhibitors) vai rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona plazmas koncentrācijas attiecīgi palielināšanos vai samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc perorālas radioloģiski iezīmēta pioglitazona lietošanas cilvēkam radioaktīvais elements tika konstatēts galvenokārt izkārnījumos (55%) un mazākā daudzumā urīnā (45%). Dzīvniekiem gan urīnā, gan izkārnījumos konstatējams tikai neliels neizmainīta pioglitazona daudzums. Neizmainīta pioglitazona vidējais plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkam ir 5–6 h, un tā kopējo aktīvo metabolītu vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir 16–23 h.

Vecāki cilvēki

Farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā ir līdzīga 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un jauniem cilvēkiem.

Pavājināta aknu darbība

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību pioglitazona un tā metabolītu koncentrācija plazmā ir zemāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, bet zāļu pamatvielas perorālais klīrenss ir līdzīgs. Tādējādi brīvā (nesaistītā) pioglitazona koncentrācija nemainās.

Pavājināta nieru darbība

Pioglitazona kopējā koncentrācija plazmā nemainās, bet palielinās izkļiedes tilpums. Tādēļ būtiski samazinās patiesais klīrenss vienlaikus ar nesaistītās pioglitazona frakcijas palielināšanos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģijas pētījumos pēc atkārtotu devu lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja plazmas tilpuma palielināšanos, kas izraisīja hemodilūciju, anēmiju un atgriezenisku ekscentrisku sirds hipertrofiju. Novērota arī pastiprināta tauku izgulsnēšanās un infiltrācija. Šie novērojumi attiecināmi uz visu sugu dzīvniekiem, ja koncentrācija plazmā < 4 reizes pārsniedza klīniskas lietošanas gadījumā sasniedzamo koncentrāciju. Dzīvnieku pētījumos ar pioglitazonu konstatēta kavēta augļa augšana. To attiecināja uz pioglitazona darbību, mazinot mātiņas hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas vērojama grūtniecības laikā, un tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību.

Pioglitazons neuzrādīja genotoksiskas īpašības vairākos *in vivo* un *in vitro* veiktos genotoksicitātes pētījumos. Palielinātu urīnpūšļa epitēlija hiperplāzijas (tēviņiem un mātītēm) un audzēju (tēviņiem) sastopamību konstatēja žurkām, kuras ar pioglitazonu ārstēja līdz 2 gadiem.

Tika pieņemts, ka urīnakmeņu veidošanās vai esamība ar sekojošu kairinājumu un hiperplāziju ir mehānisms novērotajai tumorogēnajai reakcijai peļu tēviņiem. 24 mēnešu ilgi mehānisma pētījumi peļu tēviņiem parādīja, ka pioglitazona lietošana paaugstināja hiperplastisku urīnpūšļa izmaiņu

incidenci. Uztura paskābināšana būtiski samazināja, bet pilnībā nenovērsa audzēju sastopamību. Mikrokristālu klātbūtne saasināja hiperplastisko reakciju, bet netika uzskatīta par hiperplastisko izmaiņu primāro cēloni. Nevar izslēgt tumorogēnās atrades peļu tēviņiem nozīmi cilvēkam.

Kancerogēnu atbildes reakciju nekonstatēja abu dzimumu pelēm. Urīnpūšļa hiperplāziju nekonstatēja suņiem vai pērtiķiem, kurus ārstēja ar pioglitazonu līdz 12 mēnešiem.

Ģimenes adenomatozās polipozes (*FAP*) dzīvnieku modelī ārstēšana ar diviem citiem tiazolidīndioniem pastiprināja dažādu audzēju rašanos resnajās zarnās. Šī novērojuma nozīme nav zināma.

Vides riska novērtējums (VRN): nav sagaidāma ietekme uz apkārtējo vidi pioglitazona klīniskas lietošanas rezultātā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Hidroksipropilceluloze (E463)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts (E572)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (OPA/AL/PVH-Al folija): 14, 28, 30, 56, 60, 90 un 98 tabletēm kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

14 tabletes: EU/1/11/721/015
28 tabletes: EU/1/11/721/016
30 tabletes: EU/1/11/721/017

56 tabletes: EU/1/11/721/018
60 tabletes: EU/1/11/721/019
90 tabletes: EU/1/11/721/020
98 tabletes: EU/1/11/721/021

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2012. gada 21. martā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2013

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības piešķiršanas brīdī šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšana nav nepieciešama. Taču reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi, ja šīs zāles ir iekļautas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieksam ir jānodrošina ar izglītojošo materiālu komplektu visus ārstus, kuri varētu parakstīt/lietot pioglitazonu. Pirms vadlīniju ārstiem izplatīšanas katrā dalībvalstī,

Reģistrācijas apliecības īpašniekam šo izglītojošo materiālu saturs, formāts un komunikācijas plāns jāaskāņo ar valsts kompetento iestādi.

- Šī izglītojošo materiālu komplekta mērķis ir paaugstināt informētības līmeni par nozīmīgo identificēto urīnpūšļa vēža un sirds mazspējas risku, kā arī vispārējām rekomendācijām, kas paredzētas, lai optimizētu ieguvuma un riska robežu pacienta līmenī.
- Ārstiem paredzētajā izglītojošo materiālu komplektā jābūt iekļautam zāļu aprakstam un lietošanas instrukcijai, kā arī vadlīnijām ārstiem.

Vadlīnijā ārstiem jāuzsver sekojošais:

- pacientu atlases kritēriji, tostarp to, ka pioglitazonu nav atļauts lietot kā pirmās izvēles terapijas līdzekli, un uzsverot nepieciešamību regulāri pārskatīt terapijas ieguvumu;
- urīnpūšļa vēža risks un attiecīgie riska mazināšanas ieteikumi;
- sirds mazspējas risks un attiecīgie riska mazināšanas ieteikumi;
- piesardzības nepieciešamība lietojot gadus vecākiem pacientiem, ņemot vērā ar vecumu saistītos ar riskus (īpaši attiecībā uz urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Paglitaz 15 mg tabletes

Pioglitazonum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete.

14 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

56 tabletes

60 tabletes

90 tabletes

98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Paglitaz 15 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paglitaz 15 mg tabletes

Pioglitazonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Paglitaz 30 mg tabletes

Pioglitazonum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete.

14 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

56 tabletes

60 tabletes

90 tabletes

98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Paglitaz 30 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paglitaz 30 mg tabletes

Pioglitazonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Paglitaz 45 mg tabletes

Pioglitazonum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 45 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete.

14 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

56 tabletes

60 tabletes

90 tabletes

98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Paglitaz 45 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paglitaz 45 mg tabletes

Pioglitazonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Paglitaz 15 mg tabletes

Pioglitazonum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Paglitaz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Paglitaz lietošanas
3. Kā lietot Paglitaz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Paglitaz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Paglitaz un kādam nolūkam to lieto

Paglitaz satur pioglitazonu. Tās ir pret diabēta zāles, ko lieto 2. tipa (insulīnneatkarīgā) cukura diabēta ārstēšanai gadījumos, kad metformīns nav piemērots vai tā iedarbība nav bijusi pietiekama. Tas ir diabēta veids, kas parasti rodas pieaugušajiem.

Paglitaz palīdz kontrolēt glikozes līmeni asinīs, ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, palīdzot organismam labāk izmantot paša izstrādāto insulīnu. Uzsākot lietot Paglitaz, pēc 3 – 6 mēnešiem Jūsu ārsts pārbaudīs, vai tas iedarbojas.

Paglitaz var lietot vienu pašu pacientiem, kuri nevar lietot metformīnu, un kuriem ārstēšana ar diētu un fiziskiem vingrinājumiem nav bijusi pietiekama, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, vai arī to var pievienot citiem līdzekļiem (tādiem kā metformīns, sulfonilurīnvielas atvasinājums vai insulīns), kuri nav nodrošinājuši pietiekamu cukura līmeņa kontroli asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms Paglitaz lietošanas

Nelietojiet Paglitaz šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret pioglitazonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja.
- Ja Jums ir aknu slimība.
- Ja Jums ir bijusi diabētiskā ketoacidoze (diabēta komplikāciju veids, kas izraisa strauju svara zudumu, slikto dūšu vai vemšanu).
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis urīnpūšļa vēzis.
- ja Jums ir asinis urīnā, ko nav pārbaudījis Jūsu ārsts.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Paglitaz lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir ūdens (šķidruma) aizture vai sirds mazspējas problēma, it īpaši, ja esat vecāks/a par 75 gadiem. Ja Jūs lietojat pretiekaisuma zāles, kas arī var izraisīt šķidruma aizturi un pietūkumu, Jums arī jāpasaka savam ārstam;
- Ja Jums ir īpaša diabētiska acu slimība, kuras nosaukumus ir makulas tūska (acs aizmugurējās daļas pietūkums).
- Ja Jums ir olnīcu cistas (policistisku olnīcu sindroms). Pastāv palielināta grūtniecības iestāšanās

iespējamība, jo Paglitaz lietošanas laikā Jums var atkārtoties ovulācija. Ja tas attiecas uz Jums, lietojiet piemērotu kontracepciju, lai novērstu neplānotas grūtniecības iespējamību.

- Ja Jums ir aknu vai sirds slimība. Pirms uzsākt Paglitaz lietošanu, Jums būs jānodod asins analīze, lai pārbaudītu aknu funkciju. Šo pārbaudi var periodiski atkārtot. Dažiem pacientiem ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu un sirds slimību vai insultu anamnēzē, kuri tika ārstēti ar Paglitaz un insulīnu, tika novērota sirds mazspēja. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja konstatējat sirds mazspējas pazīmes, tādas kā neparasts elpas trūkums, strauja ķermeņa masas palielināšanās, lokāls pietūkums (tūska).

Ja Jūs lietojat Paglitaz kopā ar citām diabēta ārstēšanai paredzētām zālēm, pastāv lielāka iespējamība, ka cukurs Jūsu asinīs var pazemināties zem normālā līmeņa (hipoglikēmija).

Jums var arī samazināties asins šūnu skaits (anēmija).

Kaulu lūzumi

Lietojo Pioglitazonu, pacientiem, it īpaši sievietēm, tika novērots lielāks kaulu lūzumu skaits. Jūsu ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu diabētu.

Bērni un pusaudži

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Paglitaz

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Parasti, ārstējoties ar Paglitaz, Jūs varat turpināt citu zāļu lietošanu. Tomēr noteiktām zālēm piemīt īpaša ietekme uz cukura līmeni Jūsu asinīs:

- gemfibrozils (izmanto holesterīna līmeņa pazemināšanai),
- rifampicīns (izmanto tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai).

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm. Tiks pārbaudīts cukura līmenis Jūsu asinīs, un Jūsu Paglitaz devu iespējams vajadzēs mainīt.

Paglitaz kopā ar uzturu un dzērienu

Tabletes varat lietot kopā ar ēdienu vai arī tukšā dūšā. Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārsts ieteiks Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pioglitazons neietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, bet ievērojiet piesardzību, ja Jums parādās redzes traucējumi.

Paglitaz satur laktozes monohidrātu

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat Paglitaz, konsultējieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot Paglitaz

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji ar ārstam vai farmaceitam.

Viena tablete jālieto vienreiz dienā. Nepieciešamības gadījumā ārsts Jums var ordinēt citu devu. Ja domājat, ka Paglitaz iedarbība ir pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu.

Paglitaz lietojot kombinācijā ar citām zālēm, ko izmanto cukura diabēta ārstēšanai (piemēram, insulīnu, hlorpropamīdu, glibenklamīdu, gliklazīdu, tolbutamīdu), ārsts pateiks, vai Jums jālieto mazāka šo zāļu deva.

Paglitaz lietošanas laikā ārsts Jums periodiski lūgs veikt asinsanalīzes. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jūsu aknas darbojas normāli.

Paglitaz lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot cukura diabēta slimnieka diētu. Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa masa; ja tā palielinās, informējiet ārstu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Ja esat lietojis Paglitaz vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz Paglitaz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns ieņēmis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Cukura līmenis Jūsu asinīs var samazināties zem normas, un to var paaugstināt, uzņemot cukuru. Ieteicams, lai Jūs nēsātu līdzīgu cukura gabaliņu, kādus saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu.

Ja esat aizmirsis lietot Paglitaz

Lietojiet Paglitaz tabletes katru dienu, kā norādīts. Tomēr, ja izlaižat devu, zāļu lietošanu turpiniet ar nākamo parasto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Paglitaz

Lai Paglitaz tabletes darbotos pareizi, tas jālieto katru dienu. Ja Jūs pārtraucat lietot Paglitaz, cukura līmenis Jūsu asinīs var paaugstināties. Konsultējieties ar ārstu, pirms pārtraukt lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem galvenokārt ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības:

Sirds mazspēja bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) tiek novērota pacientiem, kuri lieto Paglitaz kombinācijā ar insulīnu. Simptomi ir netipisks elpas trūkums, straujš svara pieaugums vai lokalizēta tūska. Ja Jūs konstatējat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību – īpaši, ja esat vecāks/a par 65 gadiem.

Urīnpūšļa vēzis pacientiem, kuri lieto Paglitaz, novērots reti (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem). Pazīmes un simptomi ietver asinsis urīnā, sāpes urinācijas laikā vai pēkšņu vajadzību urinēt. Ja Jums parādās jebkurš no tiem, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Lokalizēta tūska ļoti bieži ir novērojama pacientiem, kuri lieto Paglitaz kombinācijā ar insulīnu. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Kaulu lūzumi bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir novēroti sievietēm, kuras lieto Paglitaz. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Redzes miglošanās tūskas (vai šķidruma uzkrāšanās) dēļ acs dibenā (biežums nav zināms) arī tiek novērota pacientiem, kuri lieto Paglitaz. Ja Jūs konstatējat šo simptomu pirmo reizi, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams. Pēc iespējas ātrāk sazinieties arī ar ārstu, ja Jums jau ir redzes miglošanās un simptomi pasliktinās.

Ziņots par alerģiskām reakcijām (biežums nav zināms) pacientiem, kuri lieto Pioglitazone Krka. Ja

Jums ir nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot nātreni un sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet lietot šīs zāles un sazinieties ar savu ārstu pēc iespējas drīzāk.

Citas blakusparādības, kas var attīstīties pacientiem, kuri lieto Paglitaz, ir:

bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- elpceļu infekcija
- redzes traucējumi
- ķermeņa masas palielināšanās
- nejutīgums

retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts)
- miega traucējumi (bezmiags)

sastopamības biežums nav zināms (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamo informāciju)

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās
- alerģiskas reakcijas

Citas blakusparādības, kas tika novērotas dažiem pacientiem, lietojot Paglitaz vienlaicīgi ar citām pretdiabēta zālēm:

ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- pazemināts glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)

bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes
- reibonis
- sāpes locītavās
- impotence
- muguras sāpes
- elpas trūkums
- neliela sarkano asins šūnu daudzuma samazināšanās
- vēdera pūšanās

retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- cukurs urīnā, olbaltumvielas urīnā
- enzīmu līmeņa paaugstināšanās
- griešanās sajūta (vertigo)
- svīšana
- nogurums
- palielināta ēstgriba

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Paglitaz

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc Derīgs līdz (EXP). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un informācija

Ko Paglitaz satur

- Aktīvā viela ir pioglitazons. Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrijs, sāls, magnija stearāts (E572).

Paglitaz ārējais izskats un iepakojums

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar slīpām malām un iegravētu "15" vienā tabletes pusē (tabletes diametrs ir 7,0 mm).

Tabletes pieejamas blisteros pa 14, 28, 30, 56, 60, 90 un 98 tabletēm kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 11/2013

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Paglitaz 30 mg tabletes

Pioglitazonum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Paglitaz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Paglitaz lietošanas
3. Kā lietot Paglitaz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Paglitaz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Paglitaz un kādam nolūkam to lieto

Paglitaz satur pioglitazonu. Tās ir pret diabēta zāles, ko lieto 2. tipa (insulīnneatkarīgā) cukura diabēta ārstēšanai gadījumos, kad metformīns nav piemērots vai tā iedarbība nav bijusi pietiekama. Tas ir diabēta veids, kas parasti rodas pieaugušajiem.

Paglitaz palīdz kontrolēt glikozes līmeni asinīs, ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, palīdzot organismam labāk izmantot paša izstrādāto insulīnu. Uzsākot lietot Paglitaz, pēc 3 – 6 mēnešiem Jūsu ārsts pārbaudīs, vai tas iedarbojas.

Paglitaz var lietot vienu pašu pacientiem, kuri nevar lietot metformīnu, un kuriem ārstēšana ar diētu un fiziskiem vingrinājumiem nav bijusi pietiekama, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, vai arī to var pievienot citiem līdzekļiem (tādiem kā metformīns, sulfonilurīnvielas atvasinājums vai insulīns), kuri nav nodrošinājuši pietiekamu cukura līmeņa kontroli asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms Paglitaz lietošanas

Nelietojiet Paglitaz šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret pioglitazonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja.
- Ja Jums ir aknu slimība.
- Ja Jums ir bijusi diabētiskā ketoacidoze (diabēta komplikāciju veids, kas izraisa strauju svara zudumu, sliktu dūšu vai vemšanu).
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis urīnpūšļa vēzis.
- ja Jums ir asinis urīnā, ko nav pārbaudījis Jūsu ārsts.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Paglitaz lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir ūdens (šķidrums) aizture vai sirds mazspējas problēma, it īpaši, ja esat vecāks/a par 75 gadiem. Ja Jūs lietojat pretiekaisuma zāles, kas arī var izraisīt šķidruma aizturi un pietūkumu, Jums arī jāpasaka savam ārstam;
- Ja Jums ir īpaša diabētiska acu slimība, kuras nosaukumus ir makulas tūska (acs aizmugurējās daļas pietūkums).

- Ja Jums ir olnīcu cistas (policistisku olnīcu sindroms). Pastāv palielināta grūtniecības iestāšanās iespējamība, jo Paglitaz lietošanas laikā Jums var atkārtoties ovulācija. Ja tas attiecas uz Jums, lietojiet piemērotu kontracepciju, lai novērstu neplānotas grūtniecības iespējamību.
- Ja Jums ir aknu vai sirds slimība. Pirms uzsākt Paglitaz lietošanu, Jums būs jānodod asins analīze, lai pārbaudītu aknu funkciju. Šo pārbaudi var periodiski atkārtot. Dažiem pacientiem ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu un sirds slimību vai insultu anamnēzē, kuri tika ārstēti ar Paglitaz un insulīnu, tika novērota sirds mazspēja. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja konstatējat sirds mazspējas pazīmes, tādas kā neparasts elpas trūkums, strauja ķermeņa masas palielināšanās, lokāls pietūkums (tūska).

Ja Jūs lietojat Paglitaz kopā ar citām diabēta ārstēšanai paredzētām zālēm, pastāv lielāka iespējamība, ka cukurs Jūsu asinīs var pazemināties zem normālā līmeņa (hipoglikēmija).

Jums var arī samazināties asins šūnu skaits (anēmija).

Kaulu lūzumi

Lietojot pioglitazonu, pacientiem, it īpaši sievietēm, tika novērots lielāks kaulu lūzumu skaits. Jūsu ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu diabētu.

Bērni un pusaudži

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Paglitaz

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Parasti, ārstējoties ar Paglitaz, Jūs varat turpināt citu zāļu lietošanu. Tomēr noteiktām zālēm piemīt īpaša ietekme uz cukura līmeni Jūsu asinīs:

- gemfibrozils (izmanto holesterīna līmeņa pazemināšanai),
- rifampicīns (izmanto tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai).

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm. Tiks pārbaudīts cukura līmenis Jūsu asinīs, un Jūsu Paglitaz devu iespējams vajadzēs mainīt.

Paglitaz kopā ar uzturu un dzērienu

Tabletes varat lietot kopā ar ēdienu vai arī tukšā dūšā. Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārsts ieteiks Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pioglitazons neietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, bet ievērojiet piesardzību, ja Jums parādās redzes traucējumi.

Paglitaz satur laktozes monohidrātu

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat Paglitaz, konsultējieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot Paglitaz

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Viena tablete jālieto vienreiz dienā. Nepieciešamības gadījumā ārsts Jums var ordinēt citu devu. Ja domājat, ka Paglitaz iedarbība ir pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu.

Paglitaz lietojot kombinācijā ar citām zālēm, ko izmanto cukura diabēta ārstēšanai (piemēram, insulīnu, hlorpropamīdu, glibenklamīdu, gliklazīdu, tolbutamīdu), ārsts pateiks, vai Jums jālieto mazāka šo zāļu deva.

Paglitaz lietošanas laikā ārsts Jums periodiski lūgs veikt asinsanalīzes. Tas nepieciešams, lai pārliecinātos, ka Jūsu aknas darbojas normāli.

Paglitaz lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot cukura diabēta slimnieka diētu. Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa masa; ja tā palielinās, informējiet ārstu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Ja esat lietojis Paglitaz vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz Paglitaz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns ieņēmis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Cukura līmenis Jūsu asinīs var samazināties zem normas, un to var paaugstināt, uzņemot cukuru. Ieteicams, lai Jūs nēsātu līdzīgu cukura gabaliņu, kādus saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu.

Ja esat aizmirsis lietot Paglitaz

Lietojiet Paglitaz tabletes katru dienu, kā norādīts. Tomēr, ja izlaižat devu, zāļu lietošanu turpiniet ar nākamo parasto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Paglitaz

Lai Paglitaz tabletes darbotos pareizi, tas jālieto katru dienu. Ja Jūs pārtraucat lietot Paglitaz, cukura līmenis Jūsu asinīs var paaugstināties. Konsultējieties ar ārstu, pirms pārtraukt lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem galvenokārt ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības:

Sirds mazspēja bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) tiek novērota pacientiem, kuri lieto Paglitaz kombinācijā ar insulīnu. Simptomi ir netipisks elpas trūkums, straujš svara pieaugums vai lokalizēta tūska. Ja Jūs konstatējat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību – īpaši, ja esat vecāks/a par 65 gadiem.

Urīnpūšļa vēzis pacientiem, kuri lieto Paglitaz, novērots reti (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem). Pazīmes un simptomi ietver asinsis urīnā, sāpes urinācijas laikā vai pēkšņu vajadzību urinēt. Ja Jums parādās jebkurš no tiem, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Lokalizēta tūska ļoti bieži ir novērojama pacientiem, kuri lieto Paglitaz kombinācijā ar insulīnu. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Kaulu lūzumi bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir novēroti sievietēm, kuras lieto Paglitaz. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Redzes miglošanās tūskas (vai šķidruma uzkrāšanās) dēļ acs dibenā (biežums nav zināms) arī tiek novērota pacientiem, kuri lieto Paglitaz. Ja Jūs konstatējat šo simptomu pirmo reizi, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams. Pēc iespējas ātrāk sazinieties arī ar ārstu, ja Jums jau ir redzes miglošanās un simptomi pasliktinās.

Ziņots par alerģiskām reakcijām (biežums nav zināms) pacientiem, kuri lieto Pioglitazone Krka. Ja Jums ir nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot nātreni un sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet lietot šīs zāles un sazinieties ar savu ārstu pēc iespējas drīzāk.

Citas blakusparādības, kas var attīstīties pacientiem, kuri lieto Paglitaz, ir:

bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- elpceļu infekcija
- redzes traucējumi
- ķermeņa masas palielināšanās
- nejutīgums

retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts)
- miega traucējumi (bezmiags)

sastopamības biežums nav zināms (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamo informāciju)

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās
- alerģiskas reakcijas

Citas blakusparādības, kas tika novērotas dažiem pacientiem, lietojot Paglitaz vienlaicīgi ar citām pret diabētu zālēm:

ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- pazemināts glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)

bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes
- reibonis
- sāpes locītavās
- impotence
- muguras sāpes
- elpas trūkums
- neliela sarkano asins šūnu daudzuma samazināšanās
- vēdera pūšanās

retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- cukurs urīnā, olbaltumvielas urīnā
- enzīmu līmeņa paaugstināšanās
- griešanās sajūta (vertigo)
- svīšana
- nogurums
- palielināta ēstgriba

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Paglitaz

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc Derīgs līdz (EXP).

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un informācija

Ko Paglitaz satur

- Aktīvā viela ir pioglitazons. Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts (E572).

Paglitaz ārējais izskats un iepakojums

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar slīpām malām (tabletes diametrs ir 8,0 mm).

Tabletes pieejamas blisteros pa 14, 28, 30, 56, 60, 90 un 98 tabletēm kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 11/2013

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Paglitaz 45 mg tabletes

Pioglitazonum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Paglitaz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Paglitaz lietošanas
3. Kā lietot Paglitaz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Paglitaz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Paglitaz un kādam nolūkam to lieto

Paglitaz satur pioglitazonu. Tās ir pret diabēta zāles, ko lieto 2. tipa (insulīnneatkarīgā) cukura diabēta ārstēšanai gadījumos, kad metformīns nav piemērots vai tā iedarbība nav bijusi pietiekama. Tas ir diabēta veids, kas parasti rodas pieaugušajiem.

Paglitaz palīdz kontrolēt glikozes līmeni asinīs, ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, palīdzot organismam labāk izmantot paša izstrādāto insulīnu. Uzsākot lietot Paglitaz, pēc 3 – 6 mēnešiem Jūsu ārsts pārbaudīs, vai tas iedarbojas.

Paglitaz var lietot vienu pašu pacientiem, kuri nevar lietot metformīnu, un kuriem ārstēšana ar diētu un fiziskiem vingrinājumiem nav bijusi pietiekama, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, vai arī to var pievienot citiem līdzekļiem (tādiem kā metformīns, sulfonilurīnvielas atvasinājums vai insulīns), kuri nav nodrošinājuši pietiekamu cukura līmeņa kontroli asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms Paglitaz lietošanas

Nelietojiet Paglitaz šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret pioglitazonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja.
- Ja Jums ir aknu slimība.
- Ja Jums ir bijusi diabētiskā ketoacidoze (diabēta komplikāciju veids, kas izraisa strauju svara zudumu, slikto dūšu vai vemšanu).
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis urīnpūšļa vēzis.
- ja Jums ir asinis urīnā, ko nav pārbaudījis Jūsu ārsts.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Paglitaz lietošanas, konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir ūdens (šķidrums) aizture vai sirds mazspējas problēma, it īpaši, ja esat vecāks/a par 75 gadiem. Ja Jūs lietojat pretiekaisuma zāles, kas arī var izraisīt šķidruma aizturi un pietūkumu, Jums arī jāpasaka savam ārstam;
- Ja Jums ir īpaša diabētiska acu slimība, kuras nosaukumus ir makulas tūska (acs aizmugurējās daļas pietūkums).

- Ja Jums ir olnīcu cistas (policistisku olnīcu sindroms). Pastāv palielināta grūtniecības iestāšanās iespējamība, jo Paglitaz lietošanas laikā Jums var atkārtoties ovulācija. Ja tas attiecas uz Jums, lietojiet piemērotu kontracepciju, lai novērstu neplānotas grūtniecības iespējamību.
- Ja Jums ir aknu vai sirds slimība. Pirms uzsākt Paglitaz lietošanu, Jums būs jānodod asins analīze, lai pārbaudītu aknu funkciju. Šo pārbaudi var periodiski atkārtot. Dažiem pacientiem ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu un sirds slimību vai insultu anamnēzē, kuri tika ārstēti ar Paglitaz un insulīnu, tika novērota sirds mazspēja. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja konstatējat sirds mazspējas pazīmes, tādas kā neparasts elpas trūkums, strauja ķermeņa masas palielināšanās, lokāls pietūkums (tūska).

Ja Jūs lietojat Paglitaz kopā ar citām diabēta ārstēšanai paredzētām zālēm, pastāv lielāka iespējamība, ka cukurs Jūsu asinīs var pazemināties zem normālā līmeņa (hipoglikēmija).

Jums var arī samazināties asins šūnu skaits (anēmija).

Kaulu lūzumi

Lietojot pioglitazonu, pacientiem, it īpaši sievietēm, tika novērots lielāks kaulu lūzumu skaits. Jūsu ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu diabētu.

Bērni un pusaudži

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Paglitaz

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Parasti, ārstējoties ar Paglitaz, Jūs varat turpināt citu zāļu lietošanu. Tomēr noteiktām zālēm piemīt īpaša ietekme uz cukura līmeni Jūsu asinīs:

- gemfibrozils (izmanto holesterīna līmeņa pazemināšanai),
- rifampicīns (izmanto tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai).

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm. Tiks pārbaudīts cukura līmenis Jūsu asinīs, un Jūsu Paglitaz devu iespējams vajadzēs mainīt.

Paglitaz kopā ar uzturu un dzērienu

Tabletes varat lietot kopā ar ēdienu vai arī tukšā dūšā. Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārsts ieteiks Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pioglitazons neietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, bet ievērojiet piesardzību, ja Jums parādās redzes traucējumi.

Paglitaz satur laktozes monohidrātu

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat Paglitaz, konsultējieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot Paglitaz

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Viena tablete jālieto vienreiz dienā. Nepieciešamības gadījumā ārsts Jums var ordinēt citu devu. Ja domājat, ka Paglitaz iedarbība ir pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu.

Paglitaz lietojot kombinācijā ar citām zālēm, ko izmanto cukura diabēta ārstēšanai (piemēram, insulīnu, hlorpropamīdu, glibenklamīdu, gliklazīdu, tolbutamīdu), ārsts pateiks, vai Jums jālieto mazāka šo zāļu deva.

Paglitaz lietošanas laikā ārsts Jums periodiski lūgs veikt asinsanalīzes. Tas nepieciešams, lai pārliecinātos, ka Jūsu aknas darbojas normāli.

Paglitaz lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot cukura diabēta slimnieka diētu. Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa masa; ja tā palielinās, informējiet ārstu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Ja esat lietojis Paglitaz vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz Paglitaz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns ieņēmis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Cukura līmenis Jūsu asinīs var samazināties zem normas, un to var paaugstināt, uzņemot cukuru. Ieteicams, lai Jūs nēsātu līdzī cukura gabaliņu, kādus saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu.

Ja esat aizmirsis lietot Paglitaz

Lietojiet Paglitaz tabletes katru dienu, kā norādīts. Tomēr, ja izlaižat devu, zāļu lietošanu turpiniet ar nākamo parasto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Paglitaz

Lai Paglitaz tabletes darbotos pareizi, tas jālieto katru dienu. Ja Jūs pārtraucat lietot Paglitaz, cukura līmenis Jūsu asinīs var paaugstināties. Konsultējieties ar ārstu, pirms pārtraukt lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem galvenokārt ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības:

Sirds mazspēja bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) tiek novērota pacientiem, kuri lieto Paglitaz kombinācijā ar insulīnu. Simptomi ir netipisks elpas trūkums, straujš svara pieaugums vai lokalizēta tūska. Ja Jūs konstatējat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību – īpaši, ja esat vecāks/a par 65 gadiem.

Urīnpūšļa vēzis pacientiem, kuri lieto Paglitaz, novērots reti (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem). Pazīmes un simptomi ietver asinsis urīnā, sāpes urinācijas laikā vai pēkšņu vajadzību urinēt. Ja Jums parādās jebkurš no tiem, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Lokalizēta tūska ļoti bieži ir novērojama pacientiem, kuri lieto Paglitaz kombinācijā ar insulīnu. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Kaulu lūzumi bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir novēroti sievietēm, kuras lieto Paglitaz. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Redzes miglošanās tūskas (vai šķidruma uzkrāšanās) dēļ acs dibenā (biežums nav zināms) arī tiek novērota pacientiem, kuri lieto Paglitaz. Ja Jūs konstatējat šo simptomu pirmo reizi, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams. Pēc iespējas ātrāk sazinieties arī ar ārstu, ja Jums jau ir redzes miglošanās un simptomi pasliktinās.

Ziņots par alerģiskām reakcijām (biežums nav zināms) pacientiem, kuri lieto Pioglitazone Krka. Ja Jums ir nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot nātreni un sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet lietot šīs zāles un sazinieties ar savu ārstu pēc iespējas drīzāk.

Citas blakusparādības, kas var attīstīties pacientiem, kuri lieto Paglitaz, ir:

bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- elpceļu infekcija
- redzes traucējumi
- ķermeņa masas palielināšanās
- nejutīgums

retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts)
- miega traucējumi (bezmiags)

sastopamības biežums nav zināms (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamo informāciju)

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās
- alerģiskas reakcijas

Citas blakusparādības, kas tika novērotas dažiem pacientiem, lietojot Paglitaz vienlaicīgi ar citām pret diabētu zālēm:

ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- pazemināts glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)

bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes
- reibonis
- sāpes locītavās
- impotence
- muguras sāpes
- elpas trūkums
- neliela sarkano asins šūnu daudzuma samazināšanās
- vēdera pūšanās

retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- cukurs urīnā, olbaltumvielas urīnā
- enzīmu līmeņa paaugstināšanās
- griešanās sajūta (vertigo)
- svīšana
- nogurums
- palielināta ēstgriba

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Paglitaz

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Derīgs līdz

(EXP). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Paglitaz satur

- Aktīvā viela ir pioglitazons. Katra tablete satur 45 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts (E572).

Paglitaz ārējais izskats un iepakojums

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar slīpām malām un iegravētu "45" vienā tabletes pusē (tabletes diametrs ir 10,0 mm).

Tabletes pieejamas blisteros pa 14, 28, 30, 56, 60, 90 un 98 tabletēm kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 11/2013

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>