

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav registrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sepioglin 15 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (Pioglitazone) (hidrohlorīda veidā).

Palīgvielas:

Katra tablete satur 36,866 mg laktozes monohidrāta (skat. apakšpunktu 4.4).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas, apaļas, plakanas tabletes, ar iespiestu "15" vienā pusē, aptuveni 5,5 mm diametrā.

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 nepanesības 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 nepanesība 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 apakšpunktu 4.4).

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 jāpārliecinās, ka pioglitazona terapijas guvums joprojām ir saglabāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

Gados vecāki pacienti

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

Pavājināta nieru darbība

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

Pavājināta aknu darbība

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

Pediātriskā populācija

Nav pierādīts pioglitazona drošums 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 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

Pioglitazons var izraisīt šķidruma aizturi, kas var pastiprināt vai paātrināt sirds mazspējas attīstību. Ārstējot pacientus, kuriem ir vismaz viens hroniskas sirds mazspējas attīstības riska faktors (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 zāļu lietošana var palielināt tūskas attīstības risku. Pasliktinoties sirdsdarbības, 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.

Gados vecāki pacienti

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 1,10-6,31, 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 hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 slikta dūša, 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.

Ķermeņa 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 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.

Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu sieviešu 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 apakšpunktu 4.6).

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 apakšpunktu 4.5).

Sepioglin tabletes satur laktozes monohidrātu, un tāpēc tās nedrīkst lietot pacienti ar pārmantotu galaktozes nepanesamību, 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 pretapaugļošanas 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 apakšpunktu 4.4). 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 apakšpunktu 4.4).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

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.

Zīdīšanas periods

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

Fertilitāte

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sepioglin 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 zināma (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamās informācijas). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma un nopietnības samazinājuma secībā.

Blakusparādības	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Mono-terapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfonilurīnvielu	ar metformīnu un sulfonilurīnvielu	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			
Vielmaiņas un uztures traucējumi					
hipoglikēmija			retāk	ļoti bieži	bieži
palielināta ēstgriba			retāk		
Nervu sistēmas traucējumi					
hipoestēzija	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
galvassāpes		bieži	retāk		
reibonis			bieži		
bezmiegs	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Acu bojājumi					
redzes traucējumi ¹	bieži	bieži	retāk		
makulas tūska ²	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma
Ausu un labirinta bojājumi					
vertigo			retāk		
Sirds funkcijas traucējumi					
sirds mazspēja ³					bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un					

Blakusparādības	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Mono-terapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfonilurīnvielām	ar metformīnu un sulfonilurīnvielām	ar insulīnu
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					
kaulu lūzumi ⁴	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 ⁵	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs				bieži	
paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis			retāk		
paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ⁶	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma

¹ 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.

² 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.

³ 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), kad to pievienoja terapijai, kuras sastāvdaļa bija insulīns. Tomēr mirstība šajā pētījumā nepalielinājās. Pioglitazona plašas lietošanas laikā par sirds mazspēju ziņots reti, taču biežāk, ja pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē.

⁴ 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 (1,3%). 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.

⁵ 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 1,3 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.

⁶ 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.

4.9 Pārdozēšana

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. Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un vispārēja uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

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.

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. 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 pioglitazonu 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 mērķa kritērijs, 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 apakšpunktā 4.2.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc lietošanas. Koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli, lietojot 2–60 mg devas. Nulzsvara 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, fenpropumona 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 apakšpunktu 4.5).

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.

Gados vecāki cilvēki

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

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

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.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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 drošību

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 mātiķes 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: nav sagaidāma ietekme uz apkārtējo vidi pioglitazona klīniskas lietošanas rezultātā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Karmelozes kalcija sāls
Hidroksipropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

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

PA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteri, iepakojumā pa 14, 28, 30, 50, 56, 90 un 98 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Athens, Grieķija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sepioglin 30 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (Pioglitazone) (hidrohlorīda veidā).

Palīgvielas:

Katra tablete satur 73,731 mg laktozes monohidrāta (skat. apakšpunktu 4.4).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas, apaļas, plakanas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē un iespiestu "30" otrā pusē, aptuveni 7,0 mm diametrā.

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 nepanesības 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 nepanesība 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 apakšpunktu 4.4).

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 jāpārliecinās, ka pioglitazona terapijas guvums joprojām ir saglabāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

Gados vecāki pacienti

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

Pavājināta nieru darbība

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

Pavājināta aknu darbība

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

Pediātriskā populācija

Nav pierādīts pioglitazona drošums 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 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

Pioglitazons var izraisīt šķidruma aizturi, kas var pastiprināt vai paātrināt sirds mazspējas attīstību. Ārstējot pacientus, kuriem ir vismaz viens hroniskas sirds mazspējas attīstības riska faktors (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 zāļu lietošana var palielināt tūskas attīstības risku. Pasliktinoties sirdsdarbības, 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.

Gados vecāki pacienti

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, sākot 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 1,10-6,31, 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 hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšana jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, 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.

Ķermeņa 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 gadus 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.

Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu sieviešu 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 apakšpunktu 4.6).

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

Sepioglin tabletes satur laktozes monohidrātu, un tāpēc tās nedrīkst lietot pacienti ar pārmantotu galaktozes nepanesamību, 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 pretapaugļošanas 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 pieaugumu. Tā kā pastāv ar devu saistīta nevēlamu blakusparādību pieauguma iespēja, vienlaicīgi lietojot gemfibrozilu, var būt nepieciešams samazināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt apakšpunktu 4.4). 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 apakšpunktu 4.4).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

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.

Zīdīšanas periods

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

Fertilitāte

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sepioglin 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 zināma (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamās informācijas). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma un nopietnības samazinājuma secībā.

Blakusparādības	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Mono-terapija	Kombinācija			
		ar metformīnu	ar sulfonilurīnvielu	ar metformīnu un sulfonilurīnvielu	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			
Vielmaiņas un uztures traucējumi					
hipoglikēmija			retāk	ļoti bieži	bieži
palielināta ēstgriba			retāk		
Nervu sistēmas traucējumi					
hipoestēzija	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
galvassāpes		bieži	retāk		
reibonis			bieži		
bezmiegs	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Acu bojājumi					
redzes traucējumi ¹	bieži	bieži	retāk		
makulas tūska ²	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma
Ausu un labirinta bojājumi					
vertigo			retāk		
Sirds funkcijas traucējumi					
sirds mazspēja ³					bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un					

Blakusparādības	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Mono- terapija	Kombinācija			
		ar metfor- mīnu	ar sulfo- nilurīnvielu	ar metformīnu un sulfo- nilurīnvielu	ar insulīnu
polipus)					
urīnpūšļa vēzis	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes 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					
kaulu lūzumi ⁴	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 ⁵	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs				bieži	
paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis			retāk		
paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ⁶	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma

¹ 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.

² 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.

³ 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), kad to pievienoja terapijai, kuras sastāvdaļa bija insulīns. Tomēr mirstība šajā pētījumā nepalielinājās. Pioglitazona plašas lietošanas laikā par sirds mazspēju ziņots reti, taču biežāk, ja pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē.

⁴ 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 (1,3%). 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.

⁵ 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 1,3 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.

⁶ 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.

4.9 Pārdozēšana

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. Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un vispārēja uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

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.

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. 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 pioglitazonu 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

pretdiabēta 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 mērķa kritērijs, 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. Informācija par lietošanu bērniem skatīt apakšpunktā 4.2.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc lietošanas. 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 P450 2C8 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, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku, ne farmakodinamiku. Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P540 2C8 inhibitors) vai rifampicīnu (citohroma P450 2C8 inducētājs) izraisītu pioglitazona plazmas koncentrācijas attiecīgi pieaugumu vai samazināšanos (skatīt apakšpunktu 4.5).

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.

Gados vecāki cilvēki

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

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

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.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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 mātītes 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: nav sagaidāma ietekme uz apkārtējo vidi pioglitazona klīniskas lietošanas rezultātā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Karmelozes kalcija sāls
Hidroksipropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

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

PA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteri, iepakojumā pa 14, 28, 30, 50, 56, 90 un 98 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Athens,
Grieķija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sepioglin 45 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 45 mg pioglitazona (Pioglitazone) (hidrohlorīda veidā).

Palīgvielas:

Katra tablete satur 110,596 mg laktozes monohidrāta (skat. apakšpunktu 4.4).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas, apaļas, plakanas tabletes, ar iespiestu "45" vienā pusē, aptuveni 8,0 mm diametrā.

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 nepanesības 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 nepanesība 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 apakšpunktu 4.4).

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 jāpārliecinās, ka pioglitazona terapijas guvums joprojām ir saglabāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

Gados vecāki pacienti

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

Pavājināta nieru darbība

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

Pavājināta aknu darbība

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

Pediātriskā populācija

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

Lietošanas veids

Pioglitazona tabletes lieto iekšīgi 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 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

Pioglitazons var izraisīt šķidruma aizturi, kas var pastiprināt vai paātrināt sirds mazspējas attīstību. 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. Pēcreģistrācijas 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 zāļu lietošana var palielināt tūskas attīstības risku. Pasliktinoties sirdsdarbības, 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.

Gados vecāki pacienti

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 ieguvums samērā 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

Pēcreģistrācijas periodā saņemti reti ziņojumi par hepatocelulāru disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.8). 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 trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšana jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, 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.

Ķermeņa 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 relatīva samazināšanās par 3–4% un 3,6–4,1%) un mazākā mērā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un insulīnu ārstētiem pacientiem (hemoglobīna un hematokrīta līmeņa relatīva 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 perifēro 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 gadus 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.

Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu sieviešu 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 apakšpunktu 4.6).

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

Sepioglin tabletes satur laktozes monohidrātu, un tāpēc tās nedrīkst lietot pacienti ar pārmantotu galaktozes nepanesamību, 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 pretapaugļošanas 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 pieaugumu. Tā kā pastāv ar devu saistīta nevēlamu blakusparādību pieauguma iespēja, vienlaicīgi lietojot gemfibrozilu, var būt nepieciešams samazināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt apakšpunktu 4.4). 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 apakšpunktu 4.4).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

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.

Zīdīšanas periods

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

Fertilitāte

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sepioglin 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 zināma (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamās informācijas). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma un nopietnības samazinājuma secībā.

Blakusparādības	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Mono- terapija	Kombinācija			
		ar metfor- mīnu	ar sulfo- nilurīnvielu	ar metformīnu un sulfo- nilurīnvielu	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			
Vielmaiņas un uztures traucējumi					
hipoglikēmija			retāk	ļoti bieži	bieži
palielināta ēstgriba			retāk		
Nervu sistēmas traucējumi					
hipoestēzija	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
galvassāpes		bieži	retāk		
reibonis			bieži		
bezmiegs	retāk	retāk	retāk	retāk	retāk
Acu bojājumi					
redzes traucējumi ¹	bieži	bieži	retāk		
makulas tūska ²	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma
Ausu un labirinta bojājumi					
vertigo			retāk		
Sirds funkcijas traucējumi					
sirds mazspēja ³					bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un					

Blakusparādības	Pioglitazona nevēlamo blakusparādību sastopamība atkarībā no ārstēšanas režīma				
	Mono- terapija	Kombinācija			
		ar metfor- mīnu	ar sulfo- nilurīnvielu	ar metformīnu un sulfo- nilurīnvielu	ar insulīnu
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					
kaulu lūzumi ⁴	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 ⁵	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži
paaugstināts kreatīn fosfokināzes līmenis asinīs				bieži	
paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis			retāk		
paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ⁶	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma	nav zināma

¹ 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.

² 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.

³ 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), kad to pievienoja terapijai, kuras sastāvdaļa bija insulīns. Tomēr mirstība šajā pētījumā nepalielinājās. Pioglitazona plašas lietošanas laikā par sirds mazspēju ziņots reti, taču biežāk, ja pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē.

⁴ 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 (1,3%). 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.

⁵ 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 1,3 kg gada laikā, un pievienošana sulfonilurīnvielas atvasinājumam – par 2,8 kg. Salīdzināma 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.

⁶ 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.

4.9 Pārdozēšana

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 tā neizraisīja nekādus simptomus.

Hipoglikēmija var attīstīties, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas preparātiem vai insulīnu. Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un vispārēja uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, hipoglikemizējošs līdzeklis, izņemotinsulīnus;
ATĶ kods: A10BG03.

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.

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. 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 pioglitazonu 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 pretdiabēta 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 mērķa kritērijs, 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 apakšpunktā 4.2.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc lietošanas. Koncentrācija plazmā palielinājās proporcionāli, lietojot 2–60 mg devas. Nātrsvara 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 P450 2C8 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, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku, ne farmakodinamiku. Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P540 2C8 inhibitors) vai rifampicīnu

(citohroma P450 2C8 inducētājs) izraisītu pioglitazona plazmas koncentrācijas attiecīgi pieaugumu vai samazināšanos (skatīt apakšpunktu 4.5).

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.

Gados vecāki cilvēki

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

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

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.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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 drošību

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: nav sagaidāma ietekme uz apkārtējo vidi pioglitazona klīniskas lietošanas rezultātā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Karmelozes kalcija sāls
Hidroksipropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

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

PA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteri, iepakojumā pa 14, 28, 30, 50, 56, 90 un 98 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Athens, Grieķija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIAS IZLAIDI**
- B. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS APDIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam viena mēneša laikā pēc Komisijas lēmuma jāiesniedz riskvadības plāns, kurā jāiekļauj riska mazināšanas pasākumi, kā aprakstīts zemāk, atbilstoši tiem pasākumiem, kas tiek pieprasīti attiecībā uz atsauces zālēm.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kuri sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši apstiprināmajam riskvadības plānam (RVP) un jāveic turpmāki RVP papildinājumi, par ko panākta vienošanās ar CHMP kam paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar ņakamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt atjaunots (RVP) jāiesniedz

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

PADZ

PADZ iesniegšanas grafikam jāatbilst atsauces zāļu PADZ iesniegšanas grafikam.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina ar izglītojošo materiālu komplektu visus ārstus, kuri varētu parakstīt/lietot pioglitazonu. Pirms vadlīniju ārstiem izplatīšanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāaskaņo ar valsts kompetento iestādi izglītojošā materiāla saturs un formāts kopā ar komunikācijas plānu.

- Šī izglītojošo materiālu komplekta mērķis ir paaugstināt informētības līmeni par nozīmīgo identificēto urīnpūšļa vēža un sirds mazspējas risku, kā arī vispārējām rekomendācijām, kuru mērķis ir optimizēt ieguvuma-riska robežu pacienta līmenī.
- Ārstam paredzētajam izglītojošo materiālu komplektam jāsaturs: zāļu apraksts, lietošanas instrukcija un vadlīnijas ārstiem.

Vadlīnijās ārstiem jāuzsver sekojošais:

- pacientu atlases kritēriji, ieskaitot to, ka pioglitazons nav lietojams kā pirmās izvēles terapijas līdzeklis, un uzsverot nepieciešamību regulāri pārskatīt terapijas ieguvumu;
- urīnpūšļa vēža risks un atbilstoši riska mazināšanas ieteikumi;
- sirds mazspējas risks un atbilstoši riska mazināšanas ieteikumi;
- brīdinājums par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem, ņemot vērā ar vecumu saistītos riskus (īpaši urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku).

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Sepioglin 15 mg tabletes

pioglitazons

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

50 tabletes

56 tabletes

90 tabletes

98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI 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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athens, Grieķija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sepioglin 15 mg

Zāles veids nav reģistrētas

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

Sepioglin 30 mg tabletes

pioglitazons

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
50 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀM ZĀLĒM VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athens, Grieķija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Sepioglin 30 mg

Zāles valsts nav reģistrētas

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

Sepioglin 45 mg tabletes

pioglitazons

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

Katra tablete satur 45 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

50 tabletes

56 tabletes

90 tabletes

98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā 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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athens, Grieķija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sepioglin 45 mg

Zāles nav reģistrētas

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sepioglin 15 mg tabletes

pioglitazons

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Vaia S.A (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sepioglin 30 mg tabletes

pioglitazons

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Vaia S.A. (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sepioglin 45 mg tabletes

pioglitazons

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Vaia S.A. (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Sepioglin 15 mg tabletes pioglitazons

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Sepioglin* un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms *Sepioglin* lietošanas
3. Kā lietot *Sepioglin*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Sepioglin*
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR SEPIOGLIN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Sepioglin satur pioglitazonu. Tās ir pretdiabēta 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.

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

Sepioglin 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. PIRMS SEPIOGLIN LIETOŠANAS

Nelietojiet *Sepioglin* šādos gadījumos

- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret pioglitazonu vai kādu citu *Sepioglin* sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja;
- ja Jums ir aknu slimības;
- 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.

Īpaša piesardzība, lietojot *Sepioglin*, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms sākat lietot šīs zāles, tālāk minētajos gadījumos informējiet ārstu

- ja Jums ir ūdens (šķidruma) aizture vai sirds mazspējas problēma, it īpaši, ja esat vecāks/a par 75 gadiem;
- 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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, sievietēm (bet ne vīriešiem) tika novērots lielāks kaulu lūzumu skaits. Jūsu ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu diabētu.

Bērni

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Parasti, ārstējoties ar *Sepioglin*, 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 *Sepioglin* devu iespējams vajadzēs mainīt.

***Sepioglin* lietošana kopā ar uzturu**

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

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja:

- Jūs esat grūtniece, Jums par to ir aizdomas vai arī, ja Jūs plānojat grūtniecību,
- Jūs barojat bērnu ar krūti vai arī plānojat to darīt.

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.

Svarīga informācija par kādu no *Sepioglin* sastāvdaļām

Šo zāļu sastāvā ir laktozes monohidrāts. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat *Sepioglin*, konsultējieties ar savu ārstu.

3. KĀ LIETOT SEPIOGLIN

Viena 15 mg pioglitazona tablete jālieto vienreiz dienā. Nepieciešamības gadījumā ārsts Jums var ordinēt citu devu.

Ja domājat, ka *Sepioglin* iedarbība ir pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu.

Sepioglin 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.

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

Sepioglin lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot cukura diabēta slimnieka diētu.

Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa masa; ja tā palielinās, informējiet ārstu.

Ja esat lietojis *Sepioglin* vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns lietojis 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 *Sepioglin*

Lietojiet *Sepioglin* 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 *Sepioglin*

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

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

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī *Sepioglin* var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem galvenokārt ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības:

Sirds mazspēja bieži (1-10 lietotājiem no 100) tiek novērota pacientiem, kuri lieto pioglitazonu 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 pioglitazonu, novērots reti (1-10 no 1000 lietotājiem). 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 pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Kaulu lūzumi bieži (1-10 lietotājiem no 100) ir novēroti sievietēm, kuras lieto pioglitazonu. 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 pioglitazonu. 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.

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

bieži (1-10 no 100 lietotājiem)

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

retāk (1-10 no 1 000 lietotājiem)

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

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

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

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

ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem)

- pazemināts glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)

bieži (1-10 no 100 lietotājiem)

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

retāk (1-10 no 1 000 lietotājiem)

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

Ja novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām ziņot ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT SEPIOGLIN

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot *Sepioglin* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko *Sepioglin* satur

- Aktīvā viela ir pioglitazons. Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, hidroksipropilceluloze, karmelozes kalcija sāls un magnija stearāts.

***Sepioglin* ārējais izskats un iepakojums**

Sepioglin 15 mg tabletes ir baltas, apaļas, plakanas tabletes, ar iespiestu "15" vienā pusē, aptuveni 5,5 mm diametrā. Tabletes ir PA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteros pa 14, 28, 30, 50, 56, 90 un 98 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grieķija

Ražotājs

Specifar S.A.1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grieķija

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Sepioglin 30 mg tabletes pioglitazons

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Sepioglin* un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms *Sepioglin* lietošanas
3. Kā lietot *Sepioglin*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Sepioglin*
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR SEPIOGLIN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Sepioglin satur pioglitazonu. Tās ir pretdiabēta 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.

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

Sepioglin 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. PIRMS SEPIOGLIN LIETOŠANAS

Nelietojiet *Sepioglin* šādos gadījumos

- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret pioglitazonu vai kādu citu *Sepioglin* sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja;
- ja Jums ir aknu slimības;
- 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.

Īpaša piesardzība, lietojot *Sepioglin*, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms sākat lietot šīs zāles tālāk minētos gadījumos, informējiet ārstu

- ja Jums ir ūdens (šķidruma) aizture vai sirds mazspējas problēma, it īpaši, ja esat vecāks/a par 75 gadiem.
- 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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, sievietēm (bet ne vīriešiem) tika novērots lielāks kaulu lūzumu skaits. Jūsu ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu diabētu.

Bērni

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Parasti, ārstējoties ar *Sepioglin*, 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 *Sepioglin* devu iespējams vajadzēs mainīt.

***Sepioglin* lietošana kopā ar uzturu**

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

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja:

- Jūsesat grūtniece, Jums par to ir aizdomas vai arī ja Jūs plānojat grūtniecību.
- Jūs barojat bērnu ar krūti vai arī plānojat to darīt.

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.

Svarīga informācija par kādu no *Sepioglin* sastāvdaļām

Šo zāļu sastāvā ir laktozes monohidrāts. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat *Sepioglin*, konsultējieties ar savu ārstu.

3. KĀ LIETOT SEPIOGLIN

Viena 30 mg pioglitazona tablete jālieto vienreiz dienā. Nepieciešamības gadījumā ārsts Jums var ordinēt citu devu.

Ja domājat, ka *Sepioglin* iedarbība ir pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu.

Sepioglin 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.

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

Sepioglin lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot cukura diabēta slimnieka diētu.

Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa masa; ja tā palielinās, informējiet ārstu.

Ja esat lietojis *Sepioglin* vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns lietojis 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 *Sepioglin*

Lietojiet *Sepioglin* katru dienu, kā norādīts. Tomēr, ja izlaižat devu, zāļu lietošanu turpiniet ar nākamo parasto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto tableti.

Ja pārtraucat lietot *Sepioglin*

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

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

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī *Sepioglin* var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem galvenokārt ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības:

Sirds mazspēja bieži (1-10 lietotājiem no 100) tiek novērota pacientiem, kuri lieto pioglitazonu 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 pioglitazonu, novērots reti (1-10 no 1000 lietotājiem). 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 pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Kaulu lūzumi bieži (1-10 lietotājiem no 100) ir novēroti sievietēm, kuras lieto pioglitazonu. 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 pioglitazonu. 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.

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

bieži (1-10 no 100 lietotājiem)

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

retāk (1-10 no 1 000 lietotājiem)

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

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

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

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

ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem)

- pazemināts glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)

bieži (1-10 no 100 lietotājiem)

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

retāk (1-10 no 1 000 lietotājiem)

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

Ja novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām ziņot ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT SEPIOGLIN

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot *Sepioglin* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko *Sepioglin* satur

- Aktīvā viela ir pioglitazons. Katra tablete satur 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, hidroksipropilceluloze, karmelozes kalcija sāls un magnija stearāts.

***Sepioglin* ārējais izskats un iepakojums**

Sepioglin 30 mg tabletes ir baltas, apaļas, plakanas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē un iespiestu “30” otrā pusē, aptuveni 7,0 mm diametrā. Tabletes ir PA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteros pa 14, 28, 30, 50, 56, 90 un 98 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grieķija

Ražotājs

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grieķija

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Sepioglin 45 mg tabletes pioglitazons

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Sepioglin* un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms *Sepioglin* lietošanas
3. Kā lietot *Sepioglin*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Sepioglin*
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR SEPIOGLIN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Sepioglin satur pioglitazonu. Tās ir pretdiabēta 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.

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

Sepioglin 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. PIRMS SEPIOGLIN LIETOŠANAS

Nelietojiet *Sepioglin* šādos gadījumos

- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret pioglitazonu vai kādu citu *Sepioglin* sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja;
- ja Jums ir aknu slimības;
- 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.

Īpaša piesardzība, lietojot *Sepioglin*, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms sākat lietot šīs zāles tālāk minētos gadījumos, informējiet ārstu

- ja Jums ir ūdens (šķidruma) aizture vai sirds mazspējas problēma, it īpaši, ja esat vecāks/a par 75 gadiem.
- 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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 *Sepioglin* 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, sievietēm (bet ne vīriešiem) tika novērots lielāks kaulu lūzumu skaits. Jūsu ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu diabētu.

Bērni

Nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Parasti, ārstējoties ar *Sepioglin*, 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 *Sepioglin* devu iespējams vajadzēs mainīt.

***Sepioglin* lietošana kopā ar uzturu**

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

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja:

- Jūs esat grūtniece, Jums par to ir aizdomas vai arī ja Jūs plānojat grūtniecību,
- Jūs barojat bērnu ar krūti vai arī plānojat to darīt.

Ārsts ieteiks Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Svarīga informācija par kādu no *Sepioglin* sastāvdaļām

Šo zāļu sastāvā ir laktozes monohidrāts. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat *Sepioglin* konsultējieties ar savu ārstu.

3. KĀ LIETOT SEPIOGLIN

Viena tablete 45 mg pioglitazona jālieto vienreiz dienā. Nepieciešamības gadījumā ārsts Jums var ordinēt citu devu.

Ja domājat, ka *Sepioglin* iedarbība ir pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu.

Sepioglin 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.

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

Sepioglin lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot cukura diabēta slimnieka diētu.

Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa masa; ja tā palielinās, informējiet ārstu.

Ja esat lietojis *Sepioglin* vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns lietojis 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 *Sepioglin*

Lietojiet *Sepioglin* katru dienu, kā norādīts. Tomēr, ja izlaižat devu, zāļu lietošanu turpiniet ar nākamo parasto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto tableti.

Ja pārtraucat lietot *Sepioglin*

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

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

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī *Sepioglin* var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem galvenokārt ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības:

Sirds mazspēja bieži (1-10 lietotājiem no 100) tiek novērota pacientiem, kuri lieto pioglitazonu 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 pioglitazonu, novērots reti (1-10 no 1000 lietotājiem). 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 pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu. Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Kaulu lūzumi bieži (1-10 lietotājiem no 100) ir novēroti sievietēm, kuras lieto pioglitazonu. 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 pioglitazonu. 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.

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

bieži (1-10 no 100 lietotājiem)

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

retāk (1-10 no 1 000 lietotājiem)

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

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

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

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

ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem)

- pazemināts glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)

bieži (1-10 no 100 lietotājiem)

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

retāk (1-10 no 1 000 lietotājiem)

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

Ja novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām ziņot ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT SEPIOGLIN

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot *Sepioglin* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Sepioglin satur

- Aktīvā viela ir pioglitazons. Katra tablete satur 45 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, hidroksipropilceluloze, karmelozes kalcija sāls un magnija stearāts.

Sepioglin ārējais izskats un iepakojums

Sepioglin 45 mg tabletes ir baltas, apaļas, plakanas tabletes ar iespiestu "45" vienā pusē, aptuveni 8,0 mm diametrā. Tabletes ir PA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteros pa 14, 28, 30, 50, 56, 90 un 98 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grieķija

Ražotājs

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grieķija

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas