

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actos 15 mg таблетки
Actos 30 mg таблетки
Actos 45 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Actos 15 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg пиоглитазон (pioglitazone) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 92,87 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

Actos 30 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (pioglitazone) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 76,34 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

Actos 45 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 45 mg пиоглитазон (pioglitazone) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 114,51 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Actos 15 mg таблетки

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, изпъкнали и маркирани с „15” от едната страна и „ACTOS” от другата страна.

Actos 30 mg таблетки

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, плоски и маркирани с „30” от едната страна и „ACTOS” от другата страна.

Actos 45 mg таблетки

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, плоски и маркирани с „45” от едната страна и „ACTOS” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пиоглитазон е показан като втора или трета линия лечение на захарен диабет тип 2, както е описано по-долу:

като **монотерапия**

- на възрастни пациенти (особено такива с наднормено тегло), неадекватно контролирани с диета и физически упражнения, при които прилагането на метформин е неподходящо, поради наличието на противопоказания или непоносимост.

като **двойна перорална терапия** в комбинация с

- метформин на възрастни пациенти (особено такива с наднормено тегло) с недостатъчен гликемичен контрол, независимо от приложението на максималната поносима доза при монотерапия с метформин
- сулфанилурейно производно, само при възрастни пациенти, които са показали непоносимост към метформин или, при които метформин е противопоказан, с недостатъчен гликемичен контрол, независимо от приложението на максималната поносима доза при монотерапия със сулфанилурейно производно.

като **тройна перорална терапия** в комбинация с

- метформин и сулфанилурейно производно при възрастни пациенти (особено такива с наднормено тегло) с недостатъчен гликемичен контрол, независимо от двойната перорална терапия.

Пиоглитазон е показан за комбиниране с инсулин при захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти с недостатъчен контрол на гликемията при лечение с инсулин, при които метформин е неподходящ поради съществуващи противопоказания или непоносимост (вж. точка 4.4).

След започване на лечение с пиоглитазон, пациентите трябва да бъдат прегледани след 3 до 6 месеца, за да се прецени дали отговорът към лечението е задоволителен (напр. намаляване на HbA_{1c}). При пациенти, които не показват задоволителен отговор, приложението на пиоглитазон трябва да се преустанови. С оглед на потенциалните рискове при продължително лечение, предписващите лекари трябва да потвърдят при последващи рутинни прегледи, че ползата от лечението с пиоглитазон се запазва (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с пиоглитазон може да започне с 15 mg или 30 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена до 45 mg веднъж дневно.

При комбиниране с инсулин, текущата доза на инсулин може да бъде запазена при започване на лечение с пиоглитазон. Ако пациентите съобщят за хипогликемия, дозата на инсулина трябва да бъде намалена.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага промяна на дозировката при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Лекарите трябва да започнат лечението с най-ниската възможна доза и да увеличават дозата постепенно, особено когато пиоглитазон се използва в комбинация с инсулин (вж. точка 4.4 Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност).

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс > 4 ml/min) (вж. точка 5.2). Поради липсата на информация относно приложението при пациенти на диализа, пиоглитазон не трябва да се използва от тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Пиоглитазон не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Actos при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките пиоглитазон се приемат перорално веднъж дневно със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Пиоглитазон е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (NYHA степен I до IV)
- чернодробно нарушение
- диабетна кетоацидоза
- наличен рак на пикочния мехур или анамнеза за рак на пикочния мехур
- неизследвана макроскопска хематурия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Задържане на течности и сърдечна недостатъчност

Пиоглитазон може да причини задържане на течности, което да влоши или ускори появата на сърдечна недостатъчност. Когато се лекуват пациенти с поне един рисков фактор за развитие на застойна сърдечна недостатъчност (например предшестващ миокарден инфаркт или симптоматична коронарна болест или старческа възраст) лекарят трябва да започне лечение с най-ниската възможна доза и постепенно да увеличи дозата. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на теглото или оток; особено тези с намалени сърдечни резерви. Има постмаркетингови съобщения за случаи на сърдечна недостатъчност при комбинираното приложение на пиоглитазон и инсулин при пациенти, с предшестваща сърдечна недостатъчност. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, наддаване на тегло и отоци, когато пиоглитазон се прилага в комбинация с инсулин. Тъй като и инсулин и пиоглитазон са свързани със задържане на течности, тяхната едновременна употреба може да повиши риска от оток. Има постмаркетингови съобщения за случаи на периферен оток и сърдечна недостатъчност при пациенти при едновременна употреба на пиоглитазон и нестероидни противовъзпалителни средства, включително селективни COX-2 инхибитори. Пиоглитазон трябва да бъде спряно при всяко влошаване на сърдечното състояние.

Проучване с краен резултат на сърдечно съдови усложнения при пиоглитазон е проведено при пациенти под 75 години със захарен диабет тип 2 и съществуваща преди това макроангиопатия. Към провежданата антидиабетна и сърдечно съдова терапия е добавен пиоглитазон или плацебо в продължение на до 3,5 години. Това проучване показва увеличение на съобщенията за сърдечна недостатъчност, въпреки че това не води до повишена смъртност в това проучване.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст, комбинираната употреба с инсулин трябва да се обмисля с внимание поради повишен риск от сериозна сърдечна недостатъчност.

С оглед на рискове, свързани с възрастта (особено рак на пикочния мехур, фрактури и сърдечна недостатъчност), при пациенти в старческа възраст трябва внимателно да се обсъди съотношението полза-риск преди и по време на лечението.

Рак на пикочния мехур

Случаи на рак на пикочния мехур са съобщавани по-често при мета-анализ от контролирани клинични изпитвания с пиоглитазон (19 случая от 12 506 пациенти, 0,15%) в сравнение с контролните групи (7 случая от 10 212 пациенти, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029). След изключване на пациенти, при които експозицията на изпитваното лекарство при поставяне на диагнозата рак на пикочния мехур е била по-малко от една година, е имало 7 случая (0,06%) на пиоглитазон и 2 случая (0,02%) в контролните групи. Епидемиологичните изследвания предполагат също леко повишен риск от рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон, въпреки че не всички изследвания идентифицират статистически значимо повишаване на риска.

Преди започване на лечение с пиоглитазон трябва да бъдат оценени рисковите фактори за рак на пикочния мехур (рисковете включват възраст, анамнеза за тютюнопушене, излагане на някои професионални или химиотерапевтични агенти, напр. циклофосфамид, или предхождащо лъчелечение в тазовата област). Всяка макроскопска хематурия трябва да бъде изследвана преди да се започне лечение с пиоглитазон.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат незабавно към своя лекар, ако по време на лечението се появят макроскопска хематурия или други симптоми като дизурия, или чести позиви за уриниране.

Проследяване на чернодробната функция

По време на пост-маркетинговия период са докладвани редки случаи на хепатоцелуларна дисфункция (вж. точка 4.8). Ето защо, се препоръчва пациентите лекувани с пиоглитазон да подлежат на периодичен контрол на чернодробните ензими. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени преди началото на лечението с пиоглитазон при всички пациенти. Лечението с пиоглитазон не трябва да бъде започвано при пациенти с повишени изходни нива на чернодробните ензими (ALT > 2,5 пъти спрямо границите на нормата) или в случай на каквито и да е данни за чернодробно заболяване.

След започване на лечението с пиоглитазон, се препоръчва периодично проследяване на чернодробните ензими въз основа на клиничната преценка. В случай на повишаване нивата на ALT до 3 пъти над горната граница на нормата по време на лечението с пиоглитазон, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат преоценени възможно най-бързо. Ако нивата на ALT останат > 3 пъти над горната граница на нормата, лечението трябва да бъде преустановено. Ако някой от пациентите развие симптоми, предполагащи чернодробно нарушение, които може да включват необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия и/или тъмна урина, чернодробните ензими трябва да бъдат проверени. Решението за продължаване на лечението на пациента с пиоглитазон трябва да бъде взето въз основа на клиничното състояние, до получаване на резултатите от лабораторните изследвания. При появата на жълтеница, лечението с този лекарствен продукт трябва да бъде преустановено.

Повишаване на теглото

По време на клиничните проучвания с пиоглитазон са получени данни за свързано с дозата повишаване на теглото, което може да се дължи на натрупване на мазнини, а при някои случаи да се съчетае със задържане на течности. При някои случаи увеличението на теглото може да бъде симптом на сърдечна недостатъчност, поради което е необходим строг контрол на телесното тегло. Спазването на диета е част от лечението при пациентите с диабет. Те трябва да бъдат съветвани да спазват стриктно диетата, включваща контрол на калориите.

Хематология

По време на лечението с пиоглитазон е наблюдавано слабо понижение на средния хемоглобин (4% относителна редукция) и хематокрита (4,1% относителна редукция), отговарящи на хемодилуция. Подобни промени са наблюдавани и при пациентите лекувани с метформин (хемоглобин 3-4% и хематокрит 3,6-4,1% относителна редукция) и в по-малка степен със сулфанилурейно производно и инсулин (хемоглобин 1-2% и хематокрит 1-3,2% относителна редукция) по време на сравнителните контролирани проучвания с пиоглитазон.

Хипогликемия

Като последица от увеличената чувствителност към инсулин при пациенти, които приемат пиоглитазон в двойна или тройна перорална терапия със сулфанилурейно производно, или двойна комбинация с инсулин има опасност от развитие на доза-зависима хипогликемия, поради което може да бъде необходимо да се намали дозата на сулфанилурейното производно или инсулина.

Нарушения на очите

Съобщения от постмаркетинговия период на новопоявен или влошен диабетен макуларен едем с намалена зрителна острота, са съобщени за тиазолидиндионите, включително пиоглитазон. Много от тези пациенти са съобщили за съпровождащ периферен едем. Не е ясно дали има директна връзка между пиоглитазон и макуларен едем, но предписващите трябва да бъдат бдителни за възможна поява на макуларен едем, в случай, че пациентът съобщи за нарушения в зрителната острота, трябва да се предприеме съответна консултация с офталмолог.

Други

При сборен анализ на нежелани реакции като фрактури на костите от рандомизирани, контролирани, двойно-слепи клинични изпитвания при повече от 8 100 лекувани с пиоглитазон и 7 400 лекувани пациенти със сравнителен продукт в продължение на до 3,5 години, се наблюдава увеличена честота на фрактури на костите при жени.

Фрактури се наблюдават при 2,6% от жените, приемащи пиоглитазон, спрямо 1,7% от жените, лекувани със сравнителен продукт. Не се наблюдава увеличение в честотата на фрактурите при лекуваните с пиоглитазон мъже (1,3%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,5%).

Изчислената честота на фрактури е 1,9 фрактури на 100 пациент-години при жените, лекувани с пиоглитазон, и 1,1 фрактури на 100 пациент-години при жените, лекувани със сравнителен продукт. Следователно, установеният при този набор данни за пиоглитазон увеличен риск от фрактури, при жените е 0,8 фрактури на 100 пациент-години употреба.

При 3,5 -годишно проучване на кардиоваскуларния риск (PROactive), 44/870 (5,1%; 1,0 фрактури на 100 пациент-години) от лекуваните с пиоглитазон пациентки претърпяват фрактури спрямо 23/905 (2,5%; 0,5 фрактури на 100 пациент-години) от пациентките, лекувани със сравнителен продукт. При лекуваните с пиоглитазон мъже (1,7%) не се наблюдава увеличение на честотата на фрактури спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (2,1%).

Някои епидемиологични проучвания показват еднакво повишен риск от фрактури както при мъже, така и при жени.

Рискът от фрактури трябва да се има предвид при продължително лечение на пациенти, лекувани с пиоглитазон (вж. точка 4.8).

В резултат на повишаване действието на инсулина, лечението с пиоглитазон при пациенти с поликистоза на яйчниците може да доведе до възобновяване на овулацията. При тези пациенти

е налице риск от забременяване. Пациентите трябва да бъдат предупредени за този риск и в случай, че пациентката желае да забременее или настъпи бременност, то лечението трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.6).

Пиоглитазон трябва да се използва предпазливо при едновременно приложение на цитохром P450 2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин). Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи. Трябва да се има пред вид адаптиране на дозата на пиоглитазон в рамките на препоръчваната дозировка или да се обсъдят промени в лечението на диабета (вж. точка 4.5).

Таблетките Actos съдържат лактоза монохидрат и не трябва да се прилагат при пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучванията върху взаимодействията, показват, че пиоглитазон няма значим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Едновременният прием на пиоглитазон със сулфанилурейно производно не повлиява фармакокинетиката на сулфанилурейното производно. Проучванията при хора, не предполагат индукция върху основните индуциращи цитохром P450, изоензими 1A, 2C8/9 и 3A4. *In vitro* проучванията не показват инхибиране на нито един от подтиповете на цитохром P450. Взаимодействия със субстанции метаболизиращи от тези ензими, като например контрацептиви, циклоспорин, блокери на калциевите канали и HMGCoA редуктазни инхибитори, не се очакват.

Съобщено е, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) е довело до 3-кратно повишаване на площта под кривата (AUC) на пиоглитазон. Тъй като има потенциална възможност за увеличаване на нежеланите реакции, свързани с дозата, може да е необходимо намаление на дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с гемфиброзил. Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на пиоглитазон с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) е довело до намаляване на площта под кривата (AUC) на пиоглитазон с 54%. Може да е необходимо да се повиши дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с рифампицин. Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за определяне на безопасността на пиоглитазон по време на бременност при човека. При проучвания при животни е наблюдавано ограничаване развитието на плода при приложение на пиоглитазон. Това може да се дължи на действието на пиоглитазон за намаляване на хиперинсулинемията при майката и повишаване на инсулиновата резистентност възникваща по време на бременността, като по този начин се намалява наличието на метаболитни субстрати за развитието на плода. Значението на този механизъм при хората не е ясна и пиоглитазон не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Доказано е наличие на пиоглитазон в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали пиоглитазон се екскретира в кърмата. Ето защо пиоглитазон не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията за фертилитета при животни не показват ефект върху копулацията, забременяването и индекса на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Actos не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите, при които се проявяват зрителни нарушения, трябва да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции наблюдавани по-често (> 0,5%) спрямо плацебо и не представляващи отделни случаи при пациентите приемащи пиоглитазон по време на двойно-слепи проучвания са представени по-долу, според системно-органната класификация по MedDRA и тяхната абсолютна честота. Честотата е определена по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки системно-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната честота и на тяхната сериозност.

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции на пиоглитазон при различни терапевтични режими				
	Монотерапия	Комбинирана терапия			
		с метформин	със сулфонил урейно производно	с метформин и сулфонил урейно производно	с инсулин
Инфекции и инфестации					
инфекция на горните дихателни пътища	чести	Чести	чести	чести	чести
bronхит					чести
синузит	нечести	Нечести	нечести	нечести	нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					
рак на пикочния мехур	нечести	Нечести	нечести	нечести	нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система					
анемия		Чести			

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции на пиоглитазон при различни терапевтични режими				
	Монотерапия	Комбинирана терапия			
		с метформин	със сулфонилурейно производно	с метформин и сулфонилурейно производно	с инсулин
Нарушения на имунната система					
свръхчувствителност и алергични реакции ¹	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето					
хипогликемия			нечести	много чести	чести
повишение на апетита			нечести		
Нарушения на нервната система					
хипоестезия	чести	Чести	чести	чести	чести
главоболие		Чести	нечести		
замайване			чести		
безсъние	нечести	Нечести	нечести	нечести	нечести
Нарушения на очите					
зрителни нарушения ²	чести	Чести	нечести		
макуларен едем	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта					
вертиго			нечести		
Сърдечни нарушения					
сърдечна недостатъчност ³					чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					
диспнея					чести
Стомашно-чревни нарушения					
флатуленция		Нечести	чести		

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции на пиоглитазон при различни терапевтични режими				
	Монотерапия	Комбинирана терапия			
		с метформин	със сулфонилурейно производно	с метформин и сулфонилурейно производно	с инсулин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					
изпотяване			нечести		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					
фрактури на костите ⁴	чести	Чести	чести	чести	чести
артралгия		Чести		чести	чести
болки в гърба					чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					
хематурия		Чести			
глюкозурия			нечести		
протеинурия			нечести		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					
еректилна дисфункция		чести			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
оток ⁵					много чести
умора			нечести		
Изследвания					
повишаване на теглото ⁶	чести	чести	чести	чести	чести
повишена креатин фосфокиназа в кръвта				чести	
повишена лактат дехидрогеназа			нечести		
повишена аланин аминотрансфераза ⁷	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота

Описание на избрани нежелани реакции

¹ Има постмаркетингови съобщения за реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с пиоглитазон. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и уртикария.

²Зрителни нарушения са съобщавани главно в началото на лечението и са свързани с промените в кръвната глюкоза поради временната промяна в тургура и рефракционния индекс на лещата, наблюдавани и при другите хипогликемични средства.

³По време на контролирани клинични проучвания, честотата на случаите със сърдечна недостатъчност при лечението с пиоглитазон е била същата както тази при плацебо, метформин и сулфанилурейната групи на лечение, но се увеличава, когато се прилага комбинирано лечение с инсулин. В проучване с краен резултат за усложнения при пациенти с предшестваща макроангиопатия, честотата на тежката сърдечна недостатъчност е 1,6% по-висока при пиоглитазон, отколкото при плацебо, когато се добавя към лечение, в което е включен инсулин. Това обаче не е довело до повишаване на смъртността при това проучване. В това проучване при пациенти, които получават пиоглитазон и инсулин, е наблюдаван по-голям процент пациенти със сърдечна недостатъчност при пациентите на възраст ≥ 65 години, в сравнение с тези под 65 години (9,7% спрямо 4,0%). При пациенти на инсулин без пиоглитазон честотата на сърдечна недостатъчност е 8,2% при тези ≥ 65 години, в сравнение с 4,0% при пациентите на възраст под 65 години. Съобщени са случаи на сърдечна недостатъчност след пускането в продажба на пиоглитазон и по-често, когато пиоглитазон се прилага в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

⁴Извършен е сборен анализ на нежелани реакции като фрактури на костите от рандомизирани, контролирани, двойно-слепи клинични изпитвания при повече от 8 100 пациенти от лекуваните с пиоглитазон групи и 7 400 пациенти от лекуваните със сравнителен продукт групи, с продължителност на лечението до 3,5 години. Увеличена честота на фрактури се наблюдава при приемащите пиоглитазон жени (2,6%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,7%). Не се наблюдава увеличение в честотата на фрактурите при лекуваните с пиоглитазон мъже (1,3%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,5%). При 3,5-годишното проучване (PROactive), 44/870 (5,1%) от лекуваните с пиоглитазон пациентки претърпяват фрактури спрямо 23/905 (2,5%) от пациентките, лекувани със сравнителен продукт. При лекуваните с пиоглитазон мъже (1,7%) не се наблюдава увеличение на честотата на фрактури спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (2,1%). В пост-маркетинговия период костни фрактури са съобщавани при пациенти мъже и жени (вж. точка 4.4).

⁵Оток е съобщаван при 6-9% от пациентите лекувани с пиоглитазон над една година по време на контролирани клинични проучвания. Честотата на отока при сравнителните групи (сулфанилурейно производно, метформин) е била 2-5%. Случаите с оток като цяло са били леки до умерени и обикновено не са налагали прекратяване на лечението.

⁶По време на контролираните проучвания с активен сравнителен продукт средното повишаване на теглото при пиоглитазон, прилаган като монотерапия е било 2-3 kg за една година. Това е подобно на резултатите наблюдавани при сулфанилурейната група, използвана като активна група за сравнение. В проучванията с комбинирано лечение, пиоглитазон, добавен към метформин води до средно повишаване на теглото с 1,5 kg за една година, а при добавянето му към сулфанилурейно производно – с 2,8 kg. В сравнителните групи добавянето на сулфанилурейно производно към метформин води до средно повишаване на теглото с 1,3 kg, а добавянето на метформин към сулфанилурейно производно – до средно понижаване на теглото с 1,0 kg.

⁷В клиничните проучвания с пиоглитазон, честотата на повишаване на ALT над три пъти спрямо горната граница на нормата е еквивалентна на тази при групата на плацебо, но по-малка от тази, наблюдавана при групите за сравнение с метформин и сулфанилурейно производно. Средните нива на чернодробните ензими намаляват при лечението с пиоглитазон. По време на постмаркетинговия период са съобщени редки случаи на повишение на чернодробните ензими и хепатоцелуларна дисфункция. Въпреки че в много редки случаи се съобщава за фатален изход, причинно-следствена връзка не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При клинични проучвания пациенти са приемали пиоглитазон в дози по-високи от максималната препоръчана доза от 45 mg дневно. Приемът на най-висока доза от 120 mg/дневно за четири дни, последвана от 180 mg/дневно за седем дни не е бил свързан с каквито и да е било симптоми.

Хипогликемия може да възникне при комбинирането със сулфонилурея или инсулин. В случай на предозиране трябва да се вземат симптоматични и общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства, лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини; АТС код: A10BG03.

Ефектите на пиоглитазон вероятно са свързани с понижаване на инсулиновата резистентност. Пиоглитазон проявява своето действие чрез активиране на специфични нуклеарни рецептори (пероксизом пролифератор активиран рецептор гама), което води до повишаване на инсулиновата чувствителност на черния дроб, мастните и клетките на скелетната мускулатура при животни. Лечението с пиоглитазон води до понижаване образуването на глюкоза в черния дроб и повишаване на периферното усвояване на глюкозата в случай на инсулинова резистентност.

Наблюдавано е подобрене на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2, както на гладно, така и след нахранване. Подобряването на гликемичния контрол е свързано с намаляването както на гладно, така и след нахранване на плазмените концентрации на инсулина. Клинично проучване с пиоглитазон спрямо гликлазид като монотерапия е удължено до 2 години с цел оценка на времето до появата на неуспех от лечението (определен като появата на $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ след първите шест месеца лечение). Анализът на Kaplan-Meier показва по-кратък период до появата на неуспех при пациентите лекувани с гликлазид, в сравнение с тези на пиоглитазон. На втората година, гликемичният контрол (определен като $HbA_{1c} < 8,0\%$) е продължил при 69% от пациентите лекувани с пиоглитазон, в сравнение с 50% от пациентите на гликлазид. При двугодишно проучване при комбинирано лечение сравняващо пиоглитазон с гликлазид, добавени към метформин, гликемичният контрол измерен като средна промяна спрямо изходните стойности на HbA_{1c} е бил подобен при двете групи на лечение след първата година. Степента на нарушение на HbA_{1c} през втората година е била по-малка при групата на пиоглитазон в сравнение с гликлазид.

В плацебо контролирано проучване, пациенти с неадекватен контрол на гликемията, въпреки тримесечен период на оптимизиране на инсулин, са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо за 12 месеца. При пациентите, получаващи пиоглитазон, се наблюдава средно намаление на HbA_{1c} с 0,45% при сравнение с тези продължаващи лечението само на инсулин и намаление на дозата на инсулина в групата лекувана с пиоглитазон.

НОМА анализът показва, че пиоглитазон подобрява функцията на бета клетките, като води и до повишаване на инсулиновата чувствителност. Двегодишни клинични проучвания показват поддържане на този ефект.

По време на едногодишни клинични проучвания, пиоглитазон показва устойчиво клинично значимо понижаване на съотношението албумин/креатинин спрямо изходните стойности.

Ефектът на пиоглитазон (монотерапия с 45 mg vs. плацебо) е проучен в малко 18-седмично проучване при пациенти със захарен диабет тип 2. Лечението с пиоглитазон е било свързано със значително повишаване на теглото. Висцералната мастна тъкан е значително намалена, като е наблюдавано едно повишаване на екстра-абдоминалната мастна тъкан. Подобни промени в разпределението на мазнините в организма при пиоглитазон са били придружени с подобрене на инсулиновата чувствителност. При повечето клинични проучвания, е наблюдавано понижаване на общите триглицериди в плазмата и свободните мастни киселини, и повишаване на нивата на HDL-холестерола, в сравнение с плацебо, с малко, но клинично незначително повишение нивата на LDL-холестерола.

В клинични проучвания с продължителност до две години, пиоглитазон намалява общите плазмени триглицериди и свободни мастни киселини и повишава нивата на HDL холестерола, в сравнение с плацебо, метформин или гликлазид. Пиоглитазон не води до статистически значимо повишение на нивата на LDL холестерола в сравнение с плацебо, докато редукия е наблюдавана при метформин и гликлазид. По време на 20-седмично проучване, наред с понижаване на триглицеридите на гладно, пиоглитазон понижава пост-прандиалната хипертриглицеридемия чрез ефект както върху абсорбцията, така и върху синтеза на триглицеридите в черния дроб. Тези ефекти са били независими от ефектите на пиоглитазон върху гликемията и показват една статистически значима разлика спрямо глибенкламид.

В ПРОактив – проучване с краен резултат за сърдечно-съдов ефект – 5 238 пациенти със захарен диабет тип 2 и съществуващо от преди това сериозно макросъдово заболяване са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо в допълнение на съществуваща антидиабетна и сърдечносъдова терапия до 3,5 години. Популацията на проучването е на средна възраст 62 години; средната продължителност на диабета е 9,5 години. Около 1/3 от пациентите са получавали инсулин в комбинация с метформин и/или сулфанилурейно производно. За да бъдат включени, пациентите трябва да са претърпели едно от следните: инфаркт на миокарда, удар, перкутанна сърдечна интервенция или байпас на коронарна артерия, остър коронарен синдром, коронарна болест или обструктивно заболяване на периферна артерия. Почти половината от проучваната популация са получили инфаркт на миокарда и приблизително 20% са претърпели удар. Почти половината от проучваната популация са имали поне два критерия на сърдечносъдова история. Почти всички лица (95%) са получавали сърдечно-съдови лекарствени продукти (бета блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), ангиотензин II, блокери на калциевите канали, нитрати, диуретици, ацетилсалицилова киселина, статини, фибрати).

Въпреки че проучването не успява по отношение на първичната крайна точка, която е съчетание от смъртност поради всякакви причини, нефатален инфаркт на миокарда, удар, остър коронарен синдром, голяма ампутация на крака, коронарна реваascularизация и реваascularизация на крака, резултатите показват, че няма дългосрочни сърдечносъдови проблеми, свързани с употребата на пиоглитазон. В същото време обаче случаите на оток, повишаване на теглото и порок на сърцето са се увеличили. Не се наблюдава увеличаване на смъртността от сърдечна недостатъчност.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Actos във всички подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, пиоглитазон се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации на непроменения пиоглитазон се постигат обикновено 2 часа след приложението. Пропорционално повишение на плазмената концентрация се наблюдава при дози от 2 до 60 mg. Равновесно състояние се постига след 4-7 дни приложение. Многократното приложение не води до акумулиране на веществото или неговите метаболити. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност е над 80%.

Разпределение

Определения обем на разпределение при хората е 0,25 l/kg.

Пиоглитазон и всички активни метаболити се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%).

Биотрансформация

Пиоглитазон се подлага на значителен метаболизъм в черния дроб чрез хидроксилиране на алифатните метиленови групи. Той се извършва предимно чрез цитохром P450 2C8 въпреки, че е възможно други изоформи да участват в по-малка степен. Три от шестте установени метаболита са активни (M-II, M-III и M-IV). Имайки предвид активността, концентрациите и свързването с протеините, пиоглитазон и метаболитът M-III допринасят в еднаква степен за ефикасността. На тази основа, приносът на M-IV по отношение на ефикасността е около три пъти спрямо този на пиоглитазон, докато относителната ефикасност на M-II е минимална.

In vitro проучванията не показват, че пиоглитазон инхибира някой от подтиповете на цитохром P450. Не е наблюдавана индукция на основните индуцибилни P450 изоензими 1A, 2C8/9 и 3A4 при хората.

Проучвания върху взаимодействията показват, че пиоглитазон няма значителен ефект, както върху фармакокинетиката, така и върху фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Има съобщения, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) или с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) съответно повишава или понижава плазмената концентрация на пиоглитазон (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След перорално приложение на радиоактивно белязан пиоглитазон при хора, основно количество от белязания продукт се открива в изпражненията (55%) и по-малко количество в урината (45%). При животни, само малко количество от непроменен пиоглитазон може да бъде открито в урината или изпражненията. Средният плазмен елиминационен полуживот на непроменения пиоглитазон при човек е 5 до 6 часа, а на неговите общи активни метаболити 16 до 23 часа.

Пациенти в старческа възраст

Стационарните фармакокинетични показатели са подобни при пациентите на и над 65 годишна възраст и тези на по-младите индивиди.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно нарушение, плазмените концентрации на пиоглитазон и неговите метаболити са по-ниски в сравнение с тези, наблюдавани при индивиди с нормална бъбречна

функция, но пероралният клирънс на основното вещество е подобен. По този начин, концентрацията на свободния (несвързан) пиоглитазон е непроменена.

Пациенти с чернодробно увреждане

Общата плазмена концентрация на пиоглитазон е непроменена, но с повишен обем на разпределение. Поради това, вътрешният клирънс е намален, придружен от по-голяма фракция на несвързан пиоглитазон.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания, явни повишения на плазмения обем с хемодилуция, анемия и обратима ексцентрична хипертрофия на сърцето са постоянни при многократно приложение при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Освен това, са наблюдавани и повишено мастно натрупване и инфилтрация. Тези промени са наблюдавани при видовете с плазмени концентрации ≤ 4 пъти спрямо тези при клинично приложение. Ограничено развитие на плода е установено по време на проучвания с пиоглитазон при животни. Това може да бъде свързано с действието на пиоглитазон за намаляване на хиперинсулинемията при майката и повишаване на инсулиновата резистентност възникваща по време на бременността, като по този начин се намалява наличието на метаболитни субстрати за развитието на плода.

При достатъчно добре подбрана батерия от *in vivo* и *in vitro* проучвания върху генотоксичността, пиоглитазон не е показал генотоксичен потенциал. Повишена честота на хиперплазия (мъжки и женски пол) и тумори (мъжки пол) на епитела на пикочния мехур е наблюдавана при плъхове, на които е прилаган пиоглитазон до 2 години.

Образуването и наличието на камъни в пикочната система с последващо възпаление и хиперплазия се считат за физиологична основа на наблюдавания туморогенен отговор при плъхове от мъжки пол. 24-месечно проучване на механизма върху плъхове от мъжки пол показва, че прилагането на пиоглитазон води до повишена честота на хиперпластични промени в пикочния мехур. Подкиселяване чрез храната значително намалява честотата, но не отменя появата на тумори. Наличието на микрокристали усилва хиперпластичния отговор, но не се счита като основна причина за хиперпластични промени. Значимостта за човека на туморогенните находки, установени при мъжки плъхове, не може да бъде изключена.

Не е установен туморогенен отговор при мишки при двата пола. Хиперплазия на пикочния мехур не е наблюдавана при кучета и маймуни, лекувани с пиоглитазон до 12 месеца.

При модел върху животни на фамилна аденоматозна полипоза (FAP), лечението с два други тиазолидиндиони, повишава разпространението на тумора в дебелото черво. Значението на тази находка не е известно.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Не се очаква въздействие върху околната среда при клинична употреба на пиоглитазон.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кармелоза калций
Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминиеви блистери, опаковки от 28, 56, 98 и 112 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/150/001
EU/1/00/150/003
EU/1/00/150/004
EU/1/00/150/006
EU/1/00/150/009
EU/1/00/150/010
EU/1/00/150/012
EU/1/00/150/015
EU/1/00/150/025
EU/1/00/150/027
EU/1/00/150/029

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13/10/2000
Дата на последно подновяване: 31/08/2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Ирландия

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Испания

SNEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actos 15 mg таблетки

пиоглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

56 таблетки

98 таблетки

112 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/150/001 28 таблетки
EU/1/00/150/009 56 таблетки
EU/1/00/150/003 98 таблетки
EU/1/00/150/025 112 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Actos 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actos 30 mg таблетки

пиоглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

56 таблетки

98 таблетки

112 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/150/004 28 таблетки
EU/1/00/150/010 56 таблетки
EU/1/00/150/006 98 таблетки
EU/1/00/150/027 112 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Actos 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actos 45 mg таблетки

пиоглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 45 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

98 таблетки

112 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SNEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/150/012 28 таблетки
EU/1/00/150/015 98 таблетки
EU/1/00/150/029 112 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Actos 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actos 15 mg таблетки

пиоглитазон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ЗА ОПАКОВКИ С КАЛЕНДАР:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actos 30 mg таблетки

пиоглитазон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ЗА ОПАКОВКИ С КАЛЕНДАР:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actos 45 mg таблетки

пиоглитазон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ЗА ОПАКОВКИ С КАЛЕНДАР:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Actos 15 mg таблетки
Actos 30 mg таблетки
Actos 45 mg таблетки
пиоглитазон (pioglitazone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Actos и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Actos
3. Как да приемате Actos
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Actos
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Actos и за какво се използва

Actos съдържа пиоглитазон. То е антидиабетно лекарство, използвано за лечение на тип 2 (не-инсулинозависим) захарен диабет при възрастни, когато метформин не е подходящ или не действа достатъчно. Това е диабет, който обикновено се развива при възрастни.

Actos подпомага контрола на нивото на захарта в кръвта, когато имате диабет тип 2, като помага на тялото да използва по-добре произведения от него инсулин. Вашият лекар ще провери дали Actos действа 3 до 6 месеца след като започнете да го приемате.

Actos може да се използва самостоятелно при пациенти, които не могат да приемат метформин, и когато чрез лечение с диета и физическо натоварване не може да се контролира кръвната захар, или може да се добави към друго лечение (като метформин, сулфанилурейно производно или инсулин), с което не е постигнат задоволителен контрол на кръвната захар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Actos

Не приемайте Actos

- ако сте алергични към пиоглитазон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате или ако в миналото сте имали сърдечна недостатъчност.
- ако имате чернодробно заболяване.
- ако сте имали диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, причиняващо бърза загуба на тегло, гадене или повръщане).
- ако имате или сте имали рак на пикочния мехур.
- ако имате кръв в урината, която не е изследвана от Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Actos (вижте и точка 4)

- ако задържате вода (задръжка на течности) или ако сте имали проблеми със сърдечна недостатъчност, особено ако сте на възраст над 75 години. Трябва да уведомите Вашия лекар и ако приемате противовъзпалителни лекарства, които също могат да причинят задръжка на течности и оток.
- ако имате особен вид диабетно очно заболяване, наречено макуларен едем (подуване на задната част на окото).
- ако имате кисти на яйчниците (поликистозен синдром на яйчниците). Съществува повишена възможност за забременяване, защото може да имате овулация отново, когато приемате Actos. Ако това се отнася до Вас, използвайте подходяща контрацепция, за да избегнете непланирана бременност.
- ако имате проблеми с черния дроб и сърцето. Преди да започнете да приемате Actos ще направите кръвни изследвания, за да се провери функцията на черния Ви дроб. Тази проверка може периодично да бъде повтаряна. Някои пациенти със захарен диабет тип 2 с голяма давност и сърдечно заболяване или преживян удар, които са на лечение с инсулин и Actos, получават сърдечна недостатъчност. Уведомете лекаря си възможно най-рано, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност като необичаен недостиг на въздух или бързо покачване на тегло или локализирано подпухване (отоци).

Ако приемате Actos с други лекарства за диабет, има вероятност кръвната Ви захар да падне под нормалните нива (хипогликемия).

При Вас може да се появи и намаляване на броя на кръвните клетки (анемия).

Счупвания на костите

Наблюдава се по-голям брой счупвания на костите при пациенти, особено жени, приемащи пиоглитазон. Вашият лекар ще вземе предвид това при лечението на Вашия диабет.

Деца и юноши

Употребата при деца и юноши под 18 години не се препоръчва.

Други лекарства и Actos

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

В повечето случаи Вие ще може да продължите приема на другите лекарства по време на лечението с Actos. Много е вероятно обаче някои лекарства да повлият нивото на кръвната Ви захар:

- гемфиброзил (използван за намаляване на холестерола)
- рифампицин (за лечение на туберкулоза и други инфекции)

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате което и да е от тези лекарства. Кръвната Ви захар ще бъде проверявана и дозата на Actos може да се наложи да бъде променена.

Actos с храна и напитки

Може да приемате Вашите таблетки със или без храна. Трябва да глътнете таблетките с чаша вода.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако

- сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- кърмите или планирате да кърмите Вашето бебе.

Вашият лекар ще Ви посъветва да прекратите лечението с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство няма да повлияе на Вашата способност за шофиране и работа с машини, но вземете мерки, ако почувствате промени в зрението.

Actos съдържа лактоза монохидрат

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете Actos.

3. Как да приемате Actos

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обикновено началната доза е една таблетка пиоглитазон 15 mg или 30 mg, приемана веднъж дневно. Вашият лекар може да увеличи дозата до не повече от 45 mg веднъж дневно. Вашият лекар ще Ви каже каква доза трябва да приемате.

Ако смятате, че ефектът на Actos е прекалено слаб, консултирайте се с Вашия лекар.

Когато Actos се приема в комбинация с други лекарства за лечение на диабет (като например, инсулин, хлорпропамид, глибенкламид, гликлазид, толбутамид), Вашият лекар ще Ви каже дали е необходимо да приемате по-малка доза от Вашите лекарства.

Вашият лекар ще Ви помоли периодично да правите кръвни изследвания по време на лечението с Actos. Това се налага, за да се провери дали черният Ви дроб функционира нормално.

Ако спазвате специална диета във връзка с диабета, трябва да продължите нейното изпълнение и по време на приема на Actos.

Вашето тегло трябва да бъде редовно проверявано. Ако установите покачване на теглото, уведомете Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Actos

Ако случайно приемете повече таблетки, или някой друг или дете приеме от Вашето лекарство, незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт. Кръвната Ви захар може да спадне под нормалните нива и може да се повиши чрез приемане на захар. Препоръчва се да носите със себе си бучки захар, сладки, бисквити или подсладен със захар плодов сок.

Ако сте пропуснали да приемете Actos

Приемайте Actos, така както Ви е предписано. Въпреки това, ако пропуснете приема, просто продължете със следващата доза, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Actos

Actos трябва да се приема всеки ден, за да има ефект. Ако спрете приема на Actos, кръвната Ви захар може да се повиши. Уведомете Вашия лекар преди да прекратите това лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При пациентите са наблюдавани по-специално следните сериозни нежелани реакции:

При пациенти, които приемат Actos в комбинация с инсулин често се наблюдава сърдечна недостатъчност (може да засегне до 1 на 10 души). Симптомите са необичаен недостиг на въздух, бързо повишаване на телното или локализиран оток (едем). Ако имате някои от тези симптоми, особено ако сте над 65-годишна възраст, незабавно потърсете медицинска помощ.

Рак на пикочния мехур се среща нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) при пациенти, приемащи Actos. Признаците и симптомите включват кръв в урината, болка при уриниране или внезапен позив за уриниране. Ако получите някои от тези симптоми, свържете се Вашия лекар възможно най-скоро.

Локализираният оток (едем) също е много често наблюдавана нежелана реакция (може да засегне повече от 1 на 10 души) при пациенти, които приемат Actos в комбинация с инсулин. Ако имате тази нежелана реакция, говорете възможно най-скоро с Вашия лекар.

Счупване на костите е честа нежелана реакция (може да засегне до 1 на 10 души) съобщавана при жени, и също така при мъже (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата), приемащи Actos. Ако имате тази нежелана реакция, говорете възможно най-скоро с Вашия лекар.

Замъглено зрение, дължащо се на подуване (или течност) в задната част на окото също е нежелана реакция, съобщавана при пациенти, приемащи Actos (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата). Ако имате тези симптоми за първи път, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро. Освен това, ако вече имате замъглено зрение и симптомите се влошат, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро.

Има съобщения за алергични реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) при пациенти, приемащи Actos. Ако имате сериозна алергична реакция, включително копривна треска (уртикария) и подуване на лицето, устните, езика или гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане, спрете приема на това лекарство и говорете с Вашия лекар възможно най-скоро.

Другите нежелани реакции, които са наблюдавани при някои пациенти, приемали Actos са:

чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на дихателните пътища
- нарушено зрение
- повишаване на телното
- изтръпване

нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление на синусите
- безсъние (инсомния)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- повишаване на чернодробните ензими
- алергични реакции

Другите нежелани реакции, които са наблюдавани при някои пациенти, които приемат Actos с други лекарства за лечение на диабет са:

много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- понижаване на кръвната захар (хипогликемия)

чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- замайване
- болки в ставите
- импотентност
- болки в гърба
- недостиг на въздух
- леко понижение на броя на червените кръвни клетки
- образуване на газове

нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- захар в урината, белтъци в урината
- повишени ензими
- световъртеж (вертиго)
- изпотяване
- умора
- повишен апетит

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Actos

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:/EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Actos

- Активно(и) вещество в Actos е пиоглитазон.
Всяка Actos 15 mg таблетка съдържа 15 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).
Всяка Actos 30 mg таблетка съдържа 30 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).
Всяка Actos 45 mg таблетка съдържа 45 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).
- Други съставки: лактоза монохидрат, хипролоза, кармелоза калций и магнезиев стеарат.
Вижте точка 2 „Actos съдържа лактоза монохидрат“.

Как изглежда Actos и какво съдържа опаковката

- Actos 15 mg са бели до почти бели, кръгли, изпъкнали таблетки, означени с „15” от едната страна и „ACTOS” от другата страна.
- Actos 30 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, плоски и маркирани с „30” от едната страна и „ACTOS” от другата страна.
- Actos 45 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, плоски и маркирани с „45” от едната страна и „ACTOS” от другата страна.

Таблетките се доставят в блистерни опаковки от 28, 56, 98 или 112 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Германия

Производител

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Ирландия.

Lilly S.A, Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Испания

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката август 2023 г.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.