

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Actos 15 mg tablete
Actos 30 mg tablete
Actos 45 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Actos 15 mg tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 92,87 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Actos 30 mg tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 76,34 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Actos 45 mg tablete

Ena tableta vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 114,51 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Actos 15 mg tablete

Tablete so bele ali skoraj bele barve, okrogle, izbočene, z oznako '15' na eni in 'ACTOS' na drugi strani.

Actos 30 mg tablete

Tablete so bele ali skoraj bele barve, okrogle, ploščate, z oznako '30' na eni in 'ACTOS' na drugi strani.

Actos 45 mg tablete

Tablete so bele ali skoraj bele barve, okrogle, ploščate, z oznako '45' na eni in 'ACTOS' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilna učinkovina pioglitazon je indicirana kot drugi ali tretji izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, kot je opisano spodaj:

kot **monoterapija**

- pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) nezadostno nadzorovanih z dieto in gibanjem, pri katerih je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren.

kot **dvojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji

- z metforminom pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku metformina v monoterapiji
- s sulfonilsečnino, le pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo metformina ali je metformin pri njih kontraindiciran, z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku sulfonilsečnine v monoterapiji.

kot **trojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji

- z metforminom in s sulfonilsečnino pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub dvojnemu peroralnemu zdravljenju.

Pioglitazon je indiciran tudi za kombinacijo z insulinom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostnim nadzorom glikemije, ki se zdravijo z insulinom, za katere je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren (glejte poglavje 4.4).

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA1c). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje s pioglitazonom lahko začnemo s 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Odmerek lahko postopoma zvišujemo do 45 mg enkrat dnevno.

V kombinaciji z insulinom lahko ob uvedbi zdravljenja s pioglitazonom nadaljujemo z dotedanjim odmerkom insulina. Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek insulina znižati.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 4 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi pioglitazona pri bolnikih na dializi ni, zato ga pri takih bolnikih ne smemo uporabljati.

Jetrna okvara

Pioglitazona pri bolnikih z jetrno okvaro ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Actos pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete, ki vsebujejo pioglitazon se jemljejo peroralno enkrat dnevno s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Pioglitazon je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- s srčnim popuščanjem ali srčnim popuščanjem v anamnezi (NYHA razredi od I do IV)
- z okvarjenim delovanjem jeter
- z diabetično ketoacidozo
- z rakom mehurja ali rakom mehurja v anamnezi
- z neraziskano makroskopsko hematurijo

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatsko koronarno arterijsko bolezen ali v primeru starejših bolnikov), bi moral zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma zviševati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema; posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in edema, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom. Ker sta tako insulin kot pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Po prihodu zdravila na trg so o primerih perifernega edema in srčnega popuščanja poročali tudi pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s pioglitazonom in z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2. Če se pojavi kakršno koli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Študijo s pioglitazonom, kjer so spremljali kardiovaskularni izid, so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let, s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja; vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

Starejši

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z insulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

Rak sečnega mehurja

O primerih raka sečnega mehurja so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15%) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07%) HR = 2,64 (95% IZ 1,11-6,31, p = 0,029). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze rak mehurja preiskovanemu zdravilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06%) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02%) v kontrolnih skupinah. Tudi epidemiološke študije kažejo malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, čeprav pri vseh študijah povečanje tveganja ni bilo statistično signifikantno.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

Spremljanje delovanja jeter

V postmarketinških izkušnjah so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja s pioglitazonom. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi ravnmi jetrnih encimov (ALT > 2,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimi koli drugimi znaki jetrne bolezni, zdravljenja s pioglitazonom ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja s pioglitazonom je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem s pioglitazonom ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čim prej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT ostanejo > 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika s pioglitazonom nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje ukiniti.

Pridobivanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opažali z odmerkom povezano pridobivanje telesne mase, ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja; zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je kontrola prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko kontrolirane diete.

Hematologija

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4% relativno znižanje) in hematokrita (4,1% relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opažali v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3-4% in hematokrit 3,6-4,1% relativna znižanja) in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečnino in insulinom (hemoglobin 1-2% in hematokrit 1-3,2% relativna znižanja).

Hipoglikemija

Kot posledica povečane občutljivosti na insulin, so lahko bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem ali trojnem zdravljenju s sulfonilsečnino ali v dvojnem zdravljenju z insulinom, izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Očesne bolezni

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v postmarketinških poročilih poročali o novonastalih ali poslabšanih diabetičnega makularnega edema z zmanjšanjem vidne ostrine. Mnogo teh bolnikov je poročalo o sočasnem perifernem edemu. Ni jasno, ali obstaja neposredna povezava med pioglitazonom in makularnim edemom, vendar pa morajo biti zdravniki pozorni na možnost makularnega edema, če bolnik poroča o motnjah vidne ostrine; razmisliti je treba o pregledu pri oftalmologu.

Drugo

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8.100 s pioglitazonom in 7.400 s primerjalnim zdravilom zdravljenimi bolniki, ki so se zdravili do 3,5 let, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6% žensk, ki so jemale pioglitazon v primerjavi z 1,7% žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5%).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlom na 100 bolnikov-let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolnikov-let uporabe.

V 3,5 letni PROactive študiji kardiovaskularnega tveganja, je 44/870 (5,1%; 1,0 zlom na 100 bolnikov-let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5%; 0,5 zlomov na 100 bolnikov-let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1%).

Nekatere epidemiološke študije so pokazale podobno povečano tveganje za zlome tako pri moških kot ženskah.

Pri dolgoročnem zdravljenju bolnikov s pioglitazonom je treba upoštevati tveganje za zlome (glejte poglavje 4.8).

Zaradi okrepitev delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovitev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasnem dajanju z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je treba prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Actos vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije katerega koli podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in inhibitorji HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja od odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila treba znižati odmere pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) povzroči 54% zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina treba povišati odmere pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za ugotavljanje varnosti pioglitazona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov iz preskušanj pri človeku. V študijah s pioglitazonom na živalih so opažali zastoj rasti plodu. To pripisujemo delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma pri ljudeh ni jasen, pioglitazona pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Pioglitazon so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko. Zato se pioglitazona doječim ženskam ne sme dajati.

Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Actos nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat (> 0,5%) kot pri placebo in več kot enkrat pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon v dvojno slepih študijah, so naštetih spodaj, in sicer po skupinah organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini organskih sistemov so neželeni učinki razvrščeni najprej po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti.

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono-terapija	Kombinacija			
		z metforminom	s sulfonilsečnino	z metforminom in sulfonilsečnino	z insulinom
Infekcijske in parazitske bolezni					
okužba zgornjih dihal	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
bronhitis					pogosti
sinuzitis	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)					
rak sečnega mehurja	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
anemija		pogosti			
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljivostne in alergijske reakcije ¹	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Presnovne in prehranske motnje					
hipoglikemija			občasni	zelo pogosti	pogosti
povečan apetit			občasni		
Bolezni živčevja					
hipestezija	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
glavobol		pogosti	občasni		
omotica			pogosti		
nespečnost	občasni	občasni	občasni	občasni	občasni
Očesne bolezni					
motnje vida ²	pogosti	pogosti	občasni		
makularni edem	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono-terapija	Kombinacija			
		z metforminom	s sulfonilsečnino	z metforminom in sulfonilsečnino	z insulinom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					
vertoglavica			občasni		
Srčne bolezni					
srčno popuščanje ³					pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
dispneja					pogosti
Bolezni prebavil					
flatulenca		občasni	pogosti		
Bolezni kože in podkožja					
znojenje			občasni		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
zlomi kosti ⁴	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
artralgija		pogosti		pogosti	pogosti
bolečine v hrbtu					pogosti
Bolezni sečil					
hematurija		pogosti			
glikozurija			občasni		
proteinurija			občasni		
Motnje reprodukcije in dojk					
erektilna disfunkcija		pogosti			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
edem ⁵					zelo pogosti
utrujenost			občasni		

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja				
	Mono-terapija	Kombinacija			
		z metforminom	s sulfonilsečnino	z metforminom in sulfonilsečnino	z insulinom
Preiskave					
povečanje telesne mase ⁶	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
povišana vrednost keratin fosfokinaze v krvi				pogosti	
povišana vrednost laktatne dehidrogenaze			občasni		
povišana vrednost alanin aminotransferaze ⁷	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ V poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih zdravljenih s pioglitazonom. Te reakcije vključujejo anafilaksijo, angioedem in urtikarijo.

² O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot jih opazimo tudi pri drugih hipoglikemičnih učinkovinah.

³ V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6% višja s pioglitazonom kot s placebom, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. V tej študiji so pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom in z insulinom, večji odstotek srčnega popuščanja opazili pri bolnikih, starih 65 let in starejših, v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let (9,7% v primerjavi s 4,0%). Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z insulinom, brez pioglitazona, je odstotek srčnega popuščanja pri bolnikih, starih 65 let in starejših, znašal 8,2%, pri bolnikih, mlajših od 65 let, pa 4,0%. O srčnem popuščanju so poročali tudi pri tržni uporabi pioglitazona, in sicer pogosteje pri uporabi pioglitazona v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4).

⁴ Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8.100 bolnikov v skupini, zdravljeni s pioglitazonom in 7.400 v skupini, zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7%). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5%). V 3,5 letni PROactive študiji je 44/870 (5,1%) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5%) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom

(2,1%). V obdobju trženja zdravila so poročali o zlomih kosti tako pri bolnikih kot bolnicah (glejte poglavje 4.4).

⁵ O edemih so poročali pri 6-9% bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom leto dni v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Stopnje pojavnosti edemov primerjalnih skupin (sulfonilsečnina, metformin) so bile 2-5%. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

⁶ V kontroliranih preskušanjih s primerjalnim zdravilom je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, dajanemu kot monoterapija, 2-3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg oziroma, dodan sulfonilsečnini, za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg in dodatek metformina sulfonilsečnini povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

⁷ V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah z metforminom ali sulfonilsečnino. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale. V postmarketinških izkušnjah so se pojavljali redki primeri povišanih vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o smrtnem izidu, vzročno razmerje ni bilo ugotovljeno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolniki jemali odmerek pioglitazona, ki je višji od najvišjega priporočenega odmerka 45 mg dnevno. Najvišji poročani odmerek 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni, ni bil povezan s kakršnimi koli simptomi.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali insulinom se lahko pojavi hipoglikemija. V primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi ter lajšanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, antidiabetiki; oznaka ATC: A10BG03.

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljššan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih. Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je

nadzor glikemije (definiran kot $HbA_{1c} < 8,0\%$) vztrajal pri 69% bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50% bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja HbA_{1c} v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan HbA_{1c} za 0,45%, v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in znižan odmerek insulina v skupini zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično pomembno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan s pomembnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je občutno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično pomembnimi povišanji ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično pomembnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po obroku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5.238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali premostitveno operacijo koronarnih arterij, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20% je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95%) so prejemale kardiovaskularna zdravila (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze (zaviralce ACE), antagoniste angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrata, diuretike, acetilsalicilno kislino, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz umrljivosti iz vseh vzrokov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Actos pri vseh podskupinah pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opažali sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80%.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,25 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99%).

Biotransformacija

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidroksilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira kateri koli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) ali z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalec zaznali predvsem v blatu (55%) in manjšo količino v urinu (45%). Pri živalih se lahko zazna samo majhno količino nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

Starejši

Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja je pri bolnikih, starih 65 let in več, podobna kot pri mlajših osebah.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvorne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

Bolniki z jetrno okvaro

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opažali povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opažanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah \leq 4-kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opažali zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opažali povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrhnjice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejemali pioglitazon do 12 mesecev, niso opažali.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje

Pri klinični uporabi pioglitazona ni pričakovati vpliva na okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karmelozat
hiproloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti, pakiranja po 28, 56, 98 in 112 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. oktober 2000
Datum zadnjega podaljšanja: 31. avgust 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08/2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irska

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

Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Actos 15 mg tablete

pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

56 tablet

98 tablet

112 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Actos 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Actos 30 mg tablete

pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

56 tablet

98 tablet

112 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/150/004 28 tablet
EU/1/00/150/010 56 tablet
EU/1/00/150/006 96 tablet
EU/1/00/150/027 112 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Actos 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Actos 45 mg tablete

pioglitazon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

98 tablet

112 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Actos 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Actos 15 mg tablete

pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ZA KOLEDARSKA PAKIRANJA:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Actos 30 mg tablete

pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ZA KOLEDARSKA PAKIRANJA:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Actos 45 mg tablete

pioglitazon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ZA KOLEDARSKA PAKIRANJA:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Actos 15 mg tablete
Actos 30 mg tablete
Actos 45 mg tablete
pioglitazon

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Actos in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Actos
3. Kako jemati zdravilo Actos
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Actos
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Actos in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Actos vsebuje pioglitazon. Je antidiabetično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni) pri odraslih, če zdravljenje z metforminom ni primerno ali ne deluje dovolj dobro. Ta vrsta sladkorne bolezni se običajno razvije v odrasli dobi.

Zdravilo Actos pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki ga izdelava. Zdravnik bo preveril, ali zdravilo Actos deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

Zdravilo Actos se lahko uporablja kot samostojno zdravilo pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina, in ko zdravljenje z dieto in s telesno vadbo ni uspešno pri nadzoru krvnega sladkorja. Lahko pa se ga doda tudi k zdravljenju z drugimi zdravili (npr. metforminu, sulfonilsečnini ali insulinu), če ta zdravila niso zagotovila ustrezne kontrole krvnega sladkorja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Actos

Ne jemljite zdravila Actos

- če ste alergični na pioglitazon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti.
- če imate bolezen jeter.
- če ste imeli diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, ki povzroča hitro hujšanje, siljenje na bruhanje ali bruhanje).
- če imate ali ste kdaj imeli raka sečnega mehurja.
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Actos se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom (glejte tudi poglavje 4)

- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate težave s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let. Če jemljete protivnetna zdravila, ki tudi lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu in otekanje, morate o tem prav tako obvestiti svojega zdravnika.
- če imate poseben tip diabetične očesne bolezni imenovane makularni edem (oteklina očesnega ozadja).
- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost zanositve, saj se vam pri jemanju zdravila Actos ovulacija lahko povrne. Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti.
- če imate težave z jetri ali s srcem. Pred začetkom jemanja zdravila Actos vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje jeter. To preverjanje se lahko ponavlja v presledkih. Pri nekaterih bolnikih z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo se je pri zdravljenju z zdravilom Actos in insulinom pojavilo srčno popuščanje. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana oteklina (edem).

Če zdravilo Actos jemljete z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vrednost krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija).

Prav tako lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic (anemija).

Zlomi kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom, še posebej ženskah, so poročali o večjem številu zlomov kosti. Zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

Uporaba tega zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Actos

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki jih lahko dobite brez recepta.

Običajno lahko še naprej jemljete druga zdravila, medtem ko se zdravite z zdravilom Actos. Vendar pa nekatera zdravila še posebej verjetno lahko vplivajo na količino sladkorja v krvi:

- gemfibrozil (uporablja se za zniževanje holesterola)
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od teh zdravil. Zdravnik bo preveril raven krvnega sladkorja. Odmerek zdravila Actos bo morda treba spremeniti.

Zdravilo Actos skupaj s hrano in pijačo

Tablete lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Tablete pogoltnite s kozarcem vode.

Nosečnost in dojenje

Povejte zdravniku

- če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev.
- če dojite ali nameravate dojiti.

Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev, vendar pa bodite pozorni v primeru pojava težav z vidom.

Zdravilo Actos vsebuje laktozo monohidrat

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila Actos posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Actos

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni začetni odmerek je ena 15-miligramska ali 30 miligramska tableta pioglitazona enkrat na dan. Zdravnik vam lahko poveča odmerek do največ 45 mg enkrat na dan. Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki ga morate jemati.

Če menite, da je učinek zdravila Actos prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če boste zdravilo Actos jemali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (kot so insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), vam bo zdravnik povedal, če morate jemati nižje odmerke teh zdravil.

Zdravnik vas bo v času zdravljenja z zdravilom Actos naročal na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja jeter.

Če ste na posebni dieti za sladkorno bolezen, morate z dieto med jemanjem zdravila Actos nadaljevati.

Telesno maso morate preverjati v rednih intervalih. Če se telesna masa poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Actos, kot bi smeli

Če po nesreči zaužijete preveč tablet ali če kdo drug ali otrok zaužije vaša zdravila, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Actos

Zdravilo Actos jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeno tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Actos

Za pravilno delovanje morate zdravilo Actos jemati vsak dan. Če zdravilo Actos prenehate jemati, se lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se pred prekinitvijo zdravljenja najprej posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih so še posebej poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih:

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Actos v kombinaciji z insulinom, so pogosto (pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o pojavu srčnega popuščanja. Simptomi so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalne otekline (edemi). Če opazite kar koli od tega, še posebej če ste starejši od 65 let, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Actos, so občasno (pri največ 1 od 100 bolnikov) poročali o pojavu raka sečnega mehurja. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Actos v kombinaciji z insulinom, so zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) poročali o lokalnem otekanju (edemih). Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnicah, ki so jemale zdravilo Actos, so pogosto (pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o zlomih kosti. O zlomih so poročali tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Actos (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Actos, so poročali tudi o zamegljenem vidu zaradi otekanja (ali tekočine) očesnega ozadja (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Če ste prvič opazili ta simptom, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom. Prav tako se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom, če ste imeli zamegljen vid že prej, pa se vam je stanje poslabšalo.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Actos, so poročali o alergijskih reakcijah z neznano pogostnostjo (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti). V primeru pojava resne alergijske reakcije, ki vključuje koprivnico in otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela, kar lahko povzroči težave z dihanjem ali s požiranjem, takoj prenehajte z jemanjem tega zdravila in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Drugi neželeni učinki, ki so se pojavili pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Actos, so:

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba dihal
- motnje vida
- povečanje telesne mase
- odrevenelost

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje sinusov (sinuzitis)
- težave s spanjem (nespečnost)

neznan pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- povišanje vrednosti jetrnih encimov
- alergijske reakcije

Drugi neželeni učinki, ki so se pojavili pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Actos skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili, so:

zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija)

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- bolečine v sklepih
- impotenca
- bolečine v hrbtu
- težko dihanje
- majhno znižanje števila rdečih krvnih celic
- vetrovi

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- sladkor v urinu, beljakovine v urinu
- povišanje vrednosti encimov
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- znojenje

- utrujenost
- povečan apetit

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Actos

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Actos

- Zdravilna učinkovina zdravila Actos je pioglitazon. Ena 15-miligramska tableta Actos vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida). Ena 30-miligramska tableta Actos vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida). Ena 45-miligramska tableta Actos vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, hiproloza, kalcijev karmelozat in magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Actos vsebuje laktozo monohidrat".

Izgled zdravila Actos in vsebina pakiranja

- Tablete zdravila Actos 15 mg so bele do sivobebe barve, okrogle, izbočene, z oznako '15' na eni in 'ACTOS' na drugi strani.
- Tablete zdravila Actos 30 mg so bele do sivobebe barve, okrogle, ploščate, z oznako '30' na eni in 'ACTOS' na drugi strani.
- Tablete zdravila Actos 45 mg so bele do sivobebe barve, okrogle, ploščate, z oznako '45' na eni in 'ACTOS' na drugi strani.

Tablete so na voljo v pretisnih oмотih po 28, 56, 98 ali 112 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

Proizvajalec

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irska
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Španija

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Nemčija.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano avgust 2023.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.