

V Bratislave, 28.07.2011

List pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý sa týka malého zvýšenia rizika karcinómu močového mechúra pri užívaní pioglitazónu.

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,
spoločnosť Takeda Pharmaceuticals Europe Ltd. Vás týmto informuje o súčasných bezpečnostných údajoch týkajúcich sa liekov obsahujúcich pioglitazón*. Nové epidemiologické dáta a meta-analýzy údajov získaných z randomizovaných klinických štúdií poukazujú na malé zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra pri užívaní liekov obsahujúcich pioglitazón.

- Užívanie pioglitazónu je teraz kontraindikované u pacientov s :
 - aktívnym karcinómom močového mechúra
 - karcinómom močového mechúra v anamnéze, alebo
 - s neobjasnenou makroskopickou hematúriou.
- Pred začiatkom liečby pioglitazónom, majú byť vyhodnotené rizikové faktory karcinómu močového mechúra. Pred začiatkom liečby pioglitazónom, má byť vyšetrená akákoľvek nevysvetlená makroskopická hematúria.
- Pacientom, sa má odporučiť, aby sa hneď pri výskyte symptómov makroskopickej hematúrie, alebo pri rozvoji iných príznakov liečby, ako je dyzúria alebo naliehavá potreba močenia, obrátili na svojho lekára.
- U starších pacientov, má byť starostlivo vyhodnotený pomer prínosu a rizika liečby pred začiatkom liečby s ohľadom na rizikové faktory spojené s vekom (najmä karcinóm močového mechúra, fraktúry a srdcové zlyhanie).
- Po začatí liečby pioglitazónom, má byť odpoveď pacientov na liečbu posúdená po 3-6 mesiacoch. Dosiagnuté prínosy majú byť posudzované pri nasledujúcich bežných kontrolách.

Zaslanie tejto informácie bolo odsúhlasené Európskou liekovou agentúrou a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv.

Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnostných údajov

*Ide o lieky Actos a Glustin (pioglitazonum hydrochloridum), Competact a Glubrava (pioglitazonum hydrochloridum a metforminum hydrochloridum) a Tandemact (pioglitazonum hydrochloridum a glimepiridum).

Prípady karcinómu močového mechúra boli v meta-analýzách kontrolovaných klinických štúdií hlásené častejšie v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %), než v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31, P=0,029).

Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia študijnému lieku menšia než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinómu močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupine pioglitazónu a 2

prípady (0,02 %) v kontrolnej skupine. Dostupné epidemiologické údaje tiež naznačujú nízke zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, hlavne u pacientov liečených najdlhšiu dobu najvyššími kumulatívnymi dávkami. Po krátkodobej liečbe možné riziko nemôže byť vylúčené.

V súvislosti s týmito novými bezpečnostnými údajmi sa pre optimalizáciu pomeru prínosu a rizika liečby odporúča nasledujúce:

Po začatí liečby pioglitazónom má byť odpoveď pacientov posúdená po 3-6 mesiacoch (napr. zníženie HbA1c). Pokiaľ u pacientov nebola dosiahnutá adekvátna odpoveď, liečba pioglitazónom má byť ukončená. Vzhľadom k potenciálnemu riziku pri dlhodobej liečbe, má byť potvrdené pretrvávanie dosiahnutého prínosu liečby pri nasledujúcich bežných kontrolách (pozri časť 4.4 Súhrnu charakteristických vlastností lieku- SPC).

U starších pacientov má byť pomer prínosu a rizika vyhodnotený pred začiatkom liečby s ohľadom na rizikové faktory spojené s vekom (najmä riziko karcinómu močového mechúra, fraktúr a srdcového zlyhania). U starších pacientov má byť užívanie pioglitazónu v kombinácii s inzulínom zvážené vzhľadom k zvýšenému riziku srdcového zlyhania. Pokiaľ je pioglitazón používaný u starších pacientov, lekár by mal začať liečbu najnižšími možnými dávkami a zvyšovať dávku postupne, obzvlášť pokiaľ je podávaný v kombinácii s inzulínom.

Podrobnejšie informácie týkajúce sa zmien SPC a príbalovej informácie pre používateľov môžete nájsť v prílohe.

Hlásenie nežiaducich účinkov

Zdravotnícky pracovníci majú hlásiť ŠÚKL-u akékoľvek podozrenie na nežiaduci účinok spojený s užívaním liekov obsahujúcich pioglitazón.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania

Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava 26

Fax.: 02 507 01 237 e-mail: pharmacovigilance@sukl.sk

Okrem toho môžete nahlásiť tieto informácie tiež na miestnom zastúpení spoločnosti Takeda:

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, Bratislava 811 03, Slovenská republika

Tel.: +421 220 663 111 Fax: +421 220 663 129 email: phv_czsk@lilly.com

Ďalšie informácie týkajúce sa tejto komunikácie:

Tieto nové informácie boli zahrnuté do aktualizovanej Informácie o liekoch (SPC a príbalová informácia) a boli schválené Európskou liekovou agentúrou. Edukačné materiály budú adekvátne aktualizované a poskytnuté, ako náhle budú k dispozícii.

Pokiaľ budete mať akékoľvek otázky, alebo budete vyžadovať doplňujúce informácie, kontaktujte medicínske oddelenie Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, Bratislava 811 03, Slovenská republika, tel.: +421 220 663 111, fax: +421 220 663 129.

S pozdravom



Mgr. Zdenek Zmeskal
Regulatory Manager
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Actos 15 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky:

Každá tableta obsahuje 92,87 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Tablety sú bielej až belavej farby, oválne, konvexné s označením „15“ na jednej strane a „ACTOS“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pioglitazón je indikovaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu:

ako **monoterapia**

- u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) nedostatočne kompenzovaných diétou a fyzickou aktivitou, pre ktorých nie je metformín vhodný z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie.

ako **dvojitá perorálna liečba** v kombinácii

- s metformínom, u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie metformínom
- so sulfonylmočovinou, iba u dospelých pacientov s intoleranciou metformínu alebo pre ktorých je metformín kontraindikovaný, s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie sulfonylmočovinou.

ako **trojitá perorálna liečba** v kombinácii s

- metformínom a sulfonylmočovinou, u dospelých pacientov (hlavne u pacientov s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek dvojitej perorálnej liečby.

Pioglitazón je tiež indikovaný na kombináciu s inzulínom u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou inzulínom, pre ktorých je metformín z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie nevhodný (pozri časť 4.4).

Po začatí liečby pioglitazónom má byť odpoveď pacientov posúdená po 3-6 mesiacoch (napr. zníženie HbA1c). Pokiaľ u pacientov nebola dosiahnutá adekvátna odpoveď, liečba pioglitazónom má byť ukončená. Vzhľadom k potenciálnemu riziku pri dlhodobej liečbe, má byť potvrdené pretrvávanie dosiahnutého prínosu liečby pri nasledujúcich bežných kontrolách (pozri časť 4.4 Súhrnu charakteristických vlastností lieku- SPC).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počiatočná dávka ~~pioglitazónu~~ môže byť pri liečbe pioglitazónom 15 mg alebo 30 mg raz denne. Dávka sa môže postupne zvyšovať až do 45 mg raz denne.

V prípade kombinácie s inzulínom je možné pokračovať v súčasnej dávke inzulínu aj po zahájení liečby pioglitazónom. Ak sa u pacientov objaví hypoglykémia, dávka inzulínu sa má znížiť.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Lekári by liečbu mali začať s najmenšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Poruchy funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 4 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). O použití pioglitazónu u dialyzovaných pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje, preto sa nesmie používať v tejto skupine pacientov.

Poruchy funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa pioglitazón nesmie používať (pozri časť 4.3 a 4.4).

Deti a dospelí

Bežnosť a účinnosť Actosu u detí pod 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Tablety s obsahom pioglitazónu sa užívajú perorálne raz denne bez ohľadu na príjem potravy. Tablety majú byť zapité pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Pioglitazón je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- so srdcovým zlyhaním alebo anamnézou srdcového zlyhania (štádia NYHA I až IV),
- s poruchou funkcie pečene,
- s diabetickou ketoacidózou,
- s prebiehajúcou rakovinou močového mechúra alebo anamnézou rakoviny močového mechúra,
- s nepreskúmanou makroskopickou hematúriou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Pioglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže viesť k exacerbácii alebo precipitácii srdcového zlyhania. V prípade liečby pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre vznik kongestívneho srdcového zlyhania (napr. predchádzajúci infarkt myokardu alebo symptomatická ischemická choroba srdca alebo starší pacienti), lekári by mali začať s najnižšou dostupnou dávkou

a postupne dávku zvyšovať. U pacientov sa majú sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti alebo edém, najmä u osôb so zníženou srdcovou rezervou. U pacientov liečených pioglitazónom v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania boli hlásené post-marketingové prípady srdcového zlyhania. U pacientov, u ktorých sa pioglitazón používa v kombinácii s inzulínom by sa mali sledovať známky a príznaky srdcového zlyhania, prírastok hmotnosti a edém. Keďže inzulín a pioglitazón môžu viesť k retencii tekutín, ich súčasné podanie môže zvyšovať riziko opuchov.

V prípade zhoršenia funkcie srdca sa musí pioglitazón vysadiť.

S pacientami vo veku do 75 rokov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bola vykonaná štúdia s pioglitazónom sledujúca kardiovaskulárne výsledky liečby. Pioglitazón alebo placebo boli pridané k už existujúcej antidiabetickej alebo kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Táto štúdia preukázala zvýšenie hlásení o srdcovom zlyhaní, ktoré však nevedlo k zvýšeniu mortality v tejto štúdii.

Staršie osoby

Kvôli zvýšenému nebezpečenstvu vážneho srdcového zlyhania treba u starších pacientov zvážiť súčasné užívanie spolu s inzulínom.

S ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomeniny a srdcového zlyhania) treba u starších osôb pred liečbou a počas nej zvážiť vyváženú výhodu a riziká liečby.

Rakovina močového mechúra

Prípady karcinómu močového mechúra boli v meta-analýzach kontrolovaných klinických štúdií hlásené častejšie v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %), než v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31, P=0,029). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia študijnému lieku menšia než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinómu močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupine pioglitazónu a 2 prípady (0,02 %) v kontrolnej skupine. Dostupné epidemiologické údaje tiež naznačujú nízke zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, hlavne u pacientov liečených najdlhšiu dobu najvyššími kumulatívnymi dávkami. Po krátkodobej liečbe možné riziko nemôže byť vylúčené.

Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyhodnotiť rizikové faktory rakoviny močového mechúra (medzi riziká patria vek, história fajčenia, expozícia niektorým pracovným alebo chemoterapeutickým prípravkom, napr. cyklofosfamidu alebo ak je pacient pred liečbou oblasti panvy ožarovaním). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť ľubovoľnú makroskopickú hematúriu.

Pri výskyte symptómov makroskopickej hematúrie alebo iných symptómov (napr. dyzúrie alebo nutkania na močenie) vyskytujúcich sa počas liečby by mali pacienti bezodkladne kontaktovať svojho lekára. U pacientov nad 75 rokov je kvôli obmedzeným skúsenostiam v tejto skupine pacientov v tejto štúdii potrebná opatrnosť.

Sledovanie funkcie pečene

Počas postmarketingového sledovania sa opísali zriedkavé prípady hepatocelulárnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Z toho dôvodu sa u pacientov liečených pioglitazónom odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou pioglitazónom u všetkých pacientov. Liečbu pioglitazónom nie je možné zahájiť u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT > 2,5-násobok horného limitu normy) alebo s akýmkoľvek inými znakmi ochorenia pečene.

Po začatí liečby pioglitazónom sa odporúča kontrolovať hladiny pečeňových enzýmov v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby. Ak počas liečby pioglitazónom dôjde k zvýšeniu hodnôt

ALT na 3-násobok hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa majú čím skôr znovu skontrolovať. Ak hodnoty ALT zostanú > 3-násobok hornej hranice normy, liečbu je nutné ukončiť. V prípade rozvoja známok dysfunkcie pečene, ako je napr. nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, sa musia skontrolovať hladiny pečeňových enzýmov. O tom, či bude pacient naďalej užívať pioglitazón, rozhodne klinické zhodnotenie stavu a laboratórne vyšetrenia. Ak sa u pacienta spozoruje žltacka, liek je nutné vysadiť.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických štúdiách s pioglitazónom sa pozorovalo na dávke závislé zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré mohlo nastať kvôli hromadeniu tuku a v niektorých prípadoch v spojení s retenciou tekutín. V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti príznakom srdcového zlyhania, a preto sa má u pacientov starostlivo sledovať ich hmotnosť. Súčasťou liečby cukrovky je aj diéta. Pacientov je potrebné poučiť o nutnosti prísneho dodržiavania diéty s obmedzeným príjmom kalórií.

Hematológia

Počas liečby pioglitazónom sa pozorovalo mierne zníženie hladiny hemoglobínu (relatívne zníženie o 4%) a hematokritu (relatívne zníženie o 4,1%) v súlade s hemodilúciou. Podobné zmeny boli pozorované u pacientov liečených metformínom (relatívne zníženie hemoglobínu o 3-4% a hematokritu o 3,6-4,1%) a v menšom rozsahu pre sulfonylmočovinu a inzulín (relatívne zníženie hemoglobínu o 1-2% a hematokritu o 1-3,2%) v porovnávacích kontrolovaných štúdiách s pioglitazónom.

Hypoglykémia

Ako následok zvýšenia inzulínovej senzitivity existuje u pacientov liečených pioglitazónom v rámci dvojitej alebo trojitej perorálnej liečby so sulfonylmočovinou alebo dvojitej liečby s inzulínom riziko vzniku hypoglykémie závislej od dávky, preto môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylmočoviny alebo inzulínu.

Ochorenia oka

Pri liečbe thiazolidindiónmi, vrátane pioglitazónu, boli v rámci postmarketingového sledovania hlásené prípady nového vzniku, prípadne zhoršenia diabetického makulárneho edému so znížením zrakovej ostrosti. Mnohí z týchto pacientov hlásili súčasný výskyt periférnych opuchov. Nie je jasné, či existuje priama súvislosť medzi pioglitazónom a makulárnym edémom, predpisujúci lekári si však majú byť vedomí možnosti vzniku makulárneho edému, pokiaľ pacienti udávajú poruchy zrakovej ostrosti; v týchto prípadoch by mala byť zvážená príslušná oftalmologická starostlivosť.

Iné

Zvýšený výskyt zlomenín u žien bol pozorovaný v súhrnej analýze zlomenín ako nežiaducich účinkov z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdií, ktoré zahŕňali 8100 pacientov liečených pioglitazónom a 7400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.

Zlomeniny boli pozorované u 2,6% žien liečených pioglitazónom v porovnaní s 1,7% žien liečených komparátorom. Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

Vypočítaná incidencia zlomenín bola 1,9 fraktúr na 100 rok liečených pacientok u žien liečených pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 rok liečených pacientok u žien liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je tak 0,8 fraktúr na 100 rok liečených pacientok.

V 3,5 ročnej štúdií kardiovaskulárneho rizika PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 pacientok liečených pioglitazónom (5,1%; 1 fraktúra na 100 rok liečených pacientok) v porovnaní s 23 z 905 pacientok liečených komparátorom (2,5%; 0,5 fraktúr na 100 rok liečených pacientok). U mužov liečených pioglitazónom nebolo pozorované zvýšenie početnosti výskytu zlomenín (1,7%) oproti komparátoru (2,1%).

Riziko zlomenín by sa malo brať do úvahy počas dlhodobej liečby žien pioglitazónom.

V dôsledku prehĺbenia účinku inzulínu môže liečba pioglitazónom viesť k obnoveniu ovulácie u pacientiek so syndrómom polycystických ovárií. U týchto pacientiek môže existovať riziko otehotnenia. Pacientky si musia byť vedomé rizika tehotenstva a ak si ho želajú alebo ak nastane, liečbu pioglitazónom je nutné ukončiť (pozri časť 4.6).

Pioglitazón sa má užívať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov (napr. gemfibrozil) alebo induktorov (napr. rifampicín) cytochrómu P450 2C8. Glykemickú kompenzáciu je potrebné starostlivo monitorovať. Je potrebné tiež zvážiť úpravu dávky pioglitazónu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu (pozri časť 4.5).

Actos tablety obsahujú monohydrát laktózy a preto sa nesmú predpisovať pacientom so zriedkavou vrodenu galaktózovou intoleranciou, Lapp-laktázovou deficienciou alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón významne neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumonu a metformínu. Nezdá sa, že by súčasné podanie pioglitazónu so sulfonylmočovinou ovplyvnilo jej farmakokinetiku. V štúdiách vykonaných u človeka sa nezistila indukcia hlavných indukovateľných podtypov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* štúdiách sa nezistila inhibícia žiadneho podtypu cytochrómu P450. Z toho dôvodu sa nepredpokladajú interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami, napr. perorálne kontraceptíva, cyklosporín, antagonisti kalciového kanála a inhibítory HMGCoA reduktázy.

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibítor cytochrómu P450 2C8) vedie k trojnásobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu. Keďže existuje možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov závislých na dávke, môže byť potrebné znížiť dávku pioglitazónu pri súčasnom podávaní s gemfibrozilom. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4). Súčasné podávanie pioglitazónu s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k 54%-nému zníženiu AUC pioglitazónu. Pri súčasnom podávaní s rifampicínom môže byť potrebné zvýšiť dávku pioglitazónu. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o bezpečnom použití pioglitazónu počas tehotenstva. V štúdiách s pioglitazónom vykonaných na zvieratách sa pozorovalo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať zníženiu hyperinzulinémie u matky a zvýšeniu inzulínovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu. Význam tohto mechanizmu u ľudí nie je známy, a preto sa pioglitazón nesmie používať počas tehotenstva.

Laktácia

Pioglitazón sa nachádzal v mlieku dojčiacich potkanov. Nie je známe, či sa pioglitazón vylučuje do ľudského mlieka. Z toho dôvodu sa pioglitazón nesmie podávať dojčiacim ženám.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na zvieratách nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie, impregnáciu alebo index fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Actos nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí majú skúsenosti s poruchou videnia majú byť varovaní pred riadením vozidiel alebo obsluhou stroja.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcom texte sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli častejšie ako pri placebe ($\geq 0,5\%$) a ktoré nepredstavovali ojedinelý prípad u pacientov užívajúcich pioglitazón v dvojito zaslepených štúdiách. Nežiaduce účinky sú zoradené v súlade s MedDRA podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Výskyt je definovaný nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nemôžu byť odhadované z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej incidence a závažnosti.

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono-terapia	Kombinácia			
		s metformínom	so sulfonylmočovinou	s metformínom a sulfonylmočovinou	s inzulínom
Infekcie a nákazy					
infekcie horných dýchacích ciest	časté	časté	časté	časté	časté
bronchitída					časté
sinusitída	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému					
anémia		časté			
Poruchy metabolizmu a výživy					
hypoglykémia			menej časté	veľmi časté	časté
zvýšenie chuti do jedla			menej časté		
Poruchy nervového systému					
hypestézia	časté	časté	časté	časté	časté
bolesť hlavy		časté	menej časté		
točenie hlavy			časté		
insomnia	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy oka					
poruchy videnia ¹	časté	časté	menej časté		
makulárny edém ²	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy ucha a					

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono- terapia	Kombinácia			
		s metfor- mínom	so sulfo- nylmočovi- nou	s metformí- nom a sulfonylmo- čovinou	s inzulínom
labyrintu					
vertigo			menej časté		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
srdcové zlyhanie ³					časté
<u>Benígne, malígne a nešpecifikovan é nádory (vrátane cyst a polypov)</u>					
<u>rakovina močového mechúra</u>	<u>menej časté</u>	<u>menej časté</u>	<u>menej časté</u>	<u>menej časté</u>	<u>menej časté</u>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					
dyspnoe					časté
Poruchy gastrointestinál- neho traktu					
flatulencia		menej časté	časté		
Poruchy kože a podkožného tkaniva					
potenie			menej časté		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					
zlomenina kosti ⁴	časté	časté	časté	časté	časté
artralgia		časté		časté	časté
bolesť chrbta					časté
Poruchy obličiek a močových ciest					
hematúria		časté			
glykozúria			menej časté		
proteinúria			menej časté		
Poruchy reprodukčného systému a prsíkov					
erektálna dysfunkcia		časté			

Nežiaduce účinky	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov pioglitazónu podľa liečebného režimu				
	Mono-terapia	Kombinácia			
		s metformínom	so sulfonylmočovinou	s metformínom a sulfonylmočovinou	s inzulínom
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					
edém					veľmi časté
únavas			menej časté		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁵	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšená hladina kreatinín-fosfokinázy				časté	
zvýšená hladina laktátdehydrogenázy			menej časté		
zvýšená hladina alanínaminotransaminázy ⁶	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme

¹ Boli hlásené poruchy zraku najmä na začiatku liečby a súviseli so zmenami krvnej glukózy kvôli dočasnej zmene pružnosti a indexu lomu šošoviek ako je vidieť u iných hypoglykemických liečbach.

² V kontrolovaných klinických štúdiách bol pozorovaný výskyt edémov u 6–9% pacientov liečených pioglitazónom viac ako rok. Výskyt edémov v porovnávacích skupinách (sulfonylmočovina, metformín) bol 2-5%. Opuchy boli mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovali ukončenie liečby.

³ V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt srdcového zlyhania pri liečbe pioglitazónom rovnaký ako pri placebe alebo v skupine liečenej metformínom alebo sulfonylmočovinou, ale bol zvýšený pri podávaní v kombinovanej liečbe s inzulínom. V štúdiu s pacientami s preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bol výskyt závažného srdcového zlyhania o 1,6% vyšší s pioglitazónom ako s placebom, keď boli tieto pridané k liečbe zahrnujúcej inzulín. Avšak, nevedlo to k zvýšeniu mortality v tejto štúdiu. Srdcové zlyhanie bolo pozorované pri podávaní pioglitazónu v praxi zriedkavo, ale častejšie keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

⁴ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduci účinok v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8100 pacientov liečených pioglitazónom a 7400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka. Bol pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín u žien užívajúcich pioglitazón (2,6%) v porovnaní s komparátorom (1,7%). Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3%) oproti komparátoru (1,5%). V 3,5 ročnej štúdiu PROactive došlo ku zlomeninám u 44 z 870 (5,1%) pacientok liečených pioglitazónom v porovnaní so zlomeninami u 23 z 905 (2,5%) pacientok liečených komparátorom. U mužov liečených pioglitazónom (1,7%) nebolo pozorované zvýšenie rizika zlomenín oproti komparátoru (2,1%).

⁵ V porovnávacích kontrolovaných štúdiách s iným liekom bol pri podávaní pioglitazónu ako monoterapie priemerný prírastok telesnej hmotnosti 2 – 3 kg za rok. Toto bolo podobne pozorované v aktívnej porovnávacej skupine so sulfonylmočovinou. V kombinovaných štúdiách pioglitazónu pridávaného k metformínu bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 1,5 kg za rok a v kombinácii pioglitazónu so sulfonylmočovinou 2,8 kg. V porovnávacích skupinách po pridaní sulfonylmočoviny k metformínu sa telesná hmotnosť zvýšila v priemere o 1,3 kg a po pridaní metformínu k sulfonylmočovine sa znížila v priemere o 1,0 kg.

⁶ V klinických štúdiách s pioglitazónom bol výskyt zvýšenia ALT nad trojnásobok horného limitu normy rovnaký ako po placebe, ale nižší ako v porovnávacích skupinách s metformínom alebo sulfonylmočovinou. Priemerné hladiny pečeňových enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené. Počas postmarketingového sledovania sa zriedkavo vyskytli prípady zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie. Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak príčinný vzťah nebol potvrdený.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách pacienti užívali vyššie dávky pioglitazónu ako je najvyššia odporúčaná dávka 45 mg denne. Maximálna zaznamenaná dávka 120 mg/deň počas štyroch dní, potom 180 mg/deň počas siedmich dní bola bez akýchkoľvek príznakov.

Pri kombinovanej liečbe so sulfonylmočovinou alebo inzulínom môže dôjsť k hypoglykémii. V prípade predávkovania je nutné zahájiť symptomatickú liečbu a všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu diabetes mellitus, antidiabetikum, vrátane inzulínu; ATC kód: A10BG03.

Účinky pioglitazónu sú pravdepodobne sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gamma receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), ktorá vedie k zvýšeniu citlivosti na inzulín v bunkách pečene, tukového tkaniva a kostrového svalstva u zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vplyvom liečby pioglitazónom zlepšuje kontrola glykémie nalačno aj po jedle. Lepšia kontrola glykémie je spojená so znížením plazmatických koncentrácií inzulínu nalačno aj po jedle. Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA_{1C} \geq 8\%$ po prvých 6 mesiacoch liečby), bolo predĺžené trvanie klinickej štúdie porovnávajúcej monoterapiu pioglitazónom s monoterapiou gliklazidom. Analýza podľa Kaplan-Meyera preukázala kratší čas do zlyhania liečby u pacientov liečených gliklazidom v porovnaní s pioglitazónom. Kontrola glykémie (definovaná ako $HbA_{1C} \leq 8\%$) sa po dvoch rokoch udržala u 69% pacientov liečených pioglitazónom v porovnaní s 50% pacientov liečených gliklazidom. V dvojročnej štúdii porovnávajúcej kombinované podávanie metformínu spolu s pioglitazónom alebo gliklazidom bola kontrola glykémie meraná ako priemerná zmena HbA_{1C} od počiatočnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie HbA_{1C} menšie u pioglitazónu v porovnaní s gliklazidom.

V placebom kontrolovanej štúdii boli pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek trojmesačnému obdobiu optimalizácie liečby inzulínom randomizovaní k liečbe pioglitazónom alebo placebom podávaným po dobu 12 mesiacov. Pacienti užívajúci pioglitazón mali priemerné zníženie HbA_{1C} o 0,45% v porovnaní s pacientami, ktorí pokračovali v podávaní samotného inzulínu a v skupine pacientov liečených pioglitazónom došlo ku zníženiu dávky inzulínu.

Analýza HOMA ukázala, že pioglitazón zlepšuje funkciu beta-buniek a rovnako zvyšuje senzitivitu na inzulín. Dvojiročné klinické štúdie ukázali pretrvávanie tohto účinku.

V jednoročných klinických štúdiách pioglitazón viedol ku štatisticky významnému zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní s počiatočným stavom.

Účinok pioglitazónu (45 mg v monoterapii verus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v malej štúdií trvajúcej 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným narastaním telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, zatiaľčo podiel extra-abdominálneho tuku zvýšený. Zmeny distribúcie telového tuku účinkom pioglitazónu boli sprevádzané zlepšením inzulínovej senzitivity. Vo väčšine klinických štúdií sa v porovnaní s placebom pozorovalo zníženie celkovej plazmatickej hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu, s malým, ale klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu.

Pri porovnaní s placebom, metformínom a gliklazidom v klinických štúdiách trvajúcich až 2 roky pioglitazón redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. V porovnaní s placebom pioglitazón štatisticky významne nezvýšil hladinu LDL cholesterolu, zatiaľ čo u metformínu a gliklazidu bolo pozorované jej zníženie. V 20-týždňovej štúdií pioglitazón redukoval hladinu triglyceridov nalačno a tiež zlepšil postprandiálnu hypertriglyceridémiu svojim účinkom na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v pečeni. Tieto účinky boli nezávislé od účinkov pioglitazónu na glykémiu a boli štatisticky významne odlišné od účinkov glibenklamidu.

V štúdií PROactive so sledovaním kardiovaskulárnych výsledkov liečby bolo 5238 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením randomizovaných k podávaniu pioglitazónu alebo placebo k už existujúcej antidiabetickej a kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Populácia štúdie mala vekový priemer 62 rokov; priemerné trvanie diabetu bolo 9,5 roka. Približne tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonylmočovinou. Vhodní pacienti museli trpieť na jedno alebo viac s nasledovných ochorení: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánný kardiálny zákrok alebo bypass koronárnej artérie, akútne koronárny syndróm, ischemické ochorenie srdca alebo periférne arteriálne obštrukčné ochorenie. Takmer polovica pacientov mala už v minulosti infarkt myokardu a približne 20% malo mozgovú príhodu. Približne polovica populácie štúdie spĺňala aspoň dve z kardiovaskulárnych vstupných kritérií. Takmer všetci (95%) dostávali kardiovaskulárne lieky (beta-blokátory, ACE inhibítory, antagonisti angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála, nitráty, diuretiká, aspirín, statíny, fibráty).

Hoci štúdia zlyhala z hľadiska primárneho endpointu, ktorým bola kombinácia mortality z rôznych príčin, nefatálneho infarktu myokardu, mozgovej príhody, akútneho koronárneho syndrómu, amputácie nohy, koronárnej revaskularizácie a revaskularizácie nohy, výsledky naznačujú, že neexistujú žiadne dlhodobé kardiovaskulárne problémy súvisiace s podávaním pioglitazónu. Avšak, výskyt edému, prírastku na hmotnosti a srdcového zlyhania sa zvýšil. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie mortality zo srdcového zlyhania.

Deti a dospievajúci

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Actos s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich s diabetes mellitus 2. typu. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pioglitazón sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie nezmeneného pioglitazónu v plazme sa obvyčajne dosiahnu 2 hodiny po jeho podaní. V dávkovom intervale 2-60 mg

sa zistilo proporcionálne zvyšovanie koncentrácie liečiva v plazme v závislosti od veľkosti podanej dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4-7 dňoch podávania lieku. Opakované podávanie lieku nevedie ku kumulácii liečiva ani jeho metabolitov. Príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie liečiva. Absolútna biologická dostupnosť pioglitazónu je vyššia ako 80%.

Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem pioglitazónu u ľudí je 0,25 l/kg.

Pioglitazón a všetky jeho aktívne metabolity sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny (> 99%).

Biotransformácia

Pioglitazón sa rozsiahle metabolizuje v pečeni hydroxyláciou alifatických metylénových skupín, k čomu dochádza prevažne prostredníctvom cytochrómov P450 2C8, hoci v malom rozsahu sa týchto procesov môžu zúčastniť aj iné izoformy. Tri zo šiestich identifikovaných metabolitov sú aktívne (M-II, M-III a M-IV). Ak vezmeme do úvahy aktivitu, koncentrácie a väzbu na plazmatické bielkoviny, pioglitazón a metabolit M-III majú rovnakú účinnosť. Príspevok metabolitu M-IV k účinnosti je približne trojnásobný v porovnaní s pioglitazónom, kým aktivita metabolitu M-II je minimálna.

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázalo, že by pioglitazón inhiboval niektorý podtyp cytochrómu P450. U ľudí sa nedokázala indukcia hlavných indukovateľných izoenzýmov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumonu a metformínu. Súbežné podávanie pioglitazónu s gemfibrozilom (inhibitor cytochrómu P450 2C8) alebo s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k zvýšeniu resp. zníženiu plazmatickej koncentrácie pioglitazónu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

U ľudí sa po perorálnom podaní rádioaktívne označeného pioglitazónu vyššia úroveň rádioaktivity zachytila v stolici (55%) a nižšia úroveň v moči (45%). U zvierat je možné stanoviť v moči alebo v stolici len malé množstvo nezmeneného pioglitazónu. U človeka je priemerný polčas eliminácie nezmeneného pioglitazónu z plazmy 5–6 hodín a jeho aktívnych metabolitov 16–23 hodín.

Staršie osoby

U 65-ročných a starších osôb je farmakokinetika pioglitazónu v rovnovážnom stave podobná ako u mladých osôb.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšie plazmatické koncentrácie pioglitazónu a jeho metabolitov ako osoby s normálnou funkciou obličiek, hoci hodnota perorálneho klirensu východiskovej nemetabolizovanej látky je podobná. Z toho dôvodu sa nemení koncentrácia voľného (neviazaného) pioglitazónu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Celková plazmatická koncentrácia pioglitazónu sa mení iba pri zväčšení distribučného objemu. Z toho dôvodu je vlastný klirens znížený spolu s vyšším podielom voľnej frakcie pioglitazónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách sa po opakovanom podávaní pioglitazónu myšiam, potkanom, psom a opiciam konštantne pozorovalo zvýšenie objemu plazmy spojené s hemodilúciou, anémiou

a reverzibilnou excentrickou hypertrofiou srdca. Okrem toho sa zistilo zvýšené ukladanie tuku a infiltrácia. Tieto nálezy boli pozorované u všetkých druhov pri plazmatických koncentráciách ≤ 4 -násobok expozície voči lieku v klinickej praxi. V štúdiách na zvieratách sa zistilo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať účinku pioglitazónu na zníženie hyperinzulinémie u matky a zvýšenie inzulínovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu.

V početných *in vitro* aj *in vivo* štúdiách skúmajúcich genotoxický potenciál sa táto vlastnosť u pioglitazónu nepotvrdila. U potkanov dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 2 roky sa pozoroval zvýšený výskyt hyperplázie (u samcov a samíc) a nádorov močového mechúra (u samcov).

Vznik a prítomnosť močových kameňov s následným podráždením a hyperpláziou boli stanovené ako mechanický základ pre pozorovanie tumorogénnej odpovede u samčích potkanov. 24-mesačná mechanická štúdia u samčích potkanov preukázala, že podávanie pioglitazónu vplýva na zvýšený výskyt hyperplastických zmien v močovom mechúre. Diétna acidifikácia výrazne znížila, ale neodstránila výskyt nádorov. Prítomnosť mikrokryštálov zhoršil hyperplastickú odpoveď, ale nebol považovaný za primárnu príčinu hyperplastických zmien. Vplyv na ľudí, vzhľadom na tumorogénnu odpoveď u samcov potkanov, nemožno vylúčiť.

U myši oboch pohlaví sa nepozorovala žiadna tumorogénna odpoveď na pioglitazón. Hyperplázia močového mechúra sa nezistila u psov ani u opíc dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 12 mesiacov.

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) viedla liečba ďalšími dvoma tiazolidíndiónmi k zvýšenej početnosti nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

Hodnotenie enviromentálneho rizika: klinickým použitím pioglitazónu sa nepredpokladajú žiadne vplyvy na životné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Vápenatá soľ karmelózy
Hyprolóza
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistre obsahujúce 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 a 196 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/150/001
EU/1/00/150/002
EU/1/00/150/003
EU/1/00/150/007
EU/1/00/150/009
EU/1/00/150/016
EU/1/00/150/017
EU/1/00/150/018
EU/1/00/150/025
EU/1/00/150/026

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13/10/2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: ~~1331/0810/201005~~

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu>.

PÍ SOMNÁ INFORMÁC IA PRE POUŽ ÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Actos 15 mg tablety

Pioglitazón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Actos a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Actos
3. Ako užívať Actos
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Actos
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE ACTOS A NA ČO SA POUŽÍVA

Actos obsahuje pioglitazón. Je to liek používaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca aplikáciu inzulínu). Tento typ cukrovky sa obyčajne objavuje v dospelom veku.

Ak trpíte na diabetes mellitus 2. typu, Actos pomáha regulovať hladinu vášho krvného cukru tým, že váš organizmus lepšie využíva inzulín, ktorý sa v ňom tvorí. Váš lekár po 3 až 6 mesiacoch po začatí užívania lieku skontroluje, či na vás Actos pôsobí.

Actos sa môže používať samostatne alebo v kombinácii s metformínom a / alebo sulfonylmočovinou, ktoré sú taktiež liekmi používanými vnútorne pri liečbe cukrovky.

Actos sa môže tiež používať v kombinácii s inzulínom.

2. SKÔR AKO UŽIJETE ACTOS

Neužívajte Actos

- keď ste precitlivý (alergický) na pioglitazón alebo niektorú z ďalších zložiek Actosu.
- keď trpíte na srdcové zlyhanie alebo ste trpeli na srdcové zlyhanie v minulosti.
- keď máte ochorenie pečene.
- keď ste mali diabetickú ketoacidózu (komplikácie cukrovky spôsobujúce výrazné zníženie telesnej hmotnosti, nevoľnosť alebo zvracanie).
- ak máte alebo ste mali rakovinu močového mechúra.
- ak sa vo vašom moči vyskytuje krv, ktorú váš doktor nevyšetril.

Buďte zvlášť opatrný pri Actose

Skôr ako začnete užívať tento liek, oznámte vášmu lekárovi

- keď trpíte zadržovaním vody (retencia tekutín) alebo máte problémy so srdcovým zlyhaním, najmä ak máte viac ako 75 rokov.
- keď máte špeciálny typ diabetického ochorenia oka nazývaného makulárny edém (opuch zadnej časti oka).

- keď máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko otehotnenia, pretože počas užívania Actosu môžete opakovane ovulovať. Ak sa Vás to týka, použite vhodnú antikoncepciu aby ste predišli možnému neplánovanému tehotenstvu.
- keď máte problémy s pečeňou alebo srdcom. Predtým ako začnete užívať Actos, bude Vám odobratá vzorka krvi kvôli funkcii Vašej pečene. Toto sa môže opakovať v pravidelných intervaloch. U niektorých pacientov s dlhotrvajúcim diabetes mellitus 2. typu a srdcovou poruchou alebo predchádzajúcou mozgovou príhodou, ktorí boli liečení Actosom a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytnú znaky a príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné skrátenie dychu alebo rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokálny opuch (edém).

Ak užívate Actos s ďalšími liekmi na diabetes, je pravdepodobné, že Vaša hladina krvného cukru klesne pod normálnu hladinu (hypoglykémia).

Môže tiež dôjsť k poklesu krvného obrazu (anémii).

Zlomeniny

Bol zaznamenaný vyšší počet zlomenín u žien (ale nie u mužov), ktoré užívali pioglitazón. Túto skutočnosť bude Váš lekár pri liečbe cukrovky brať do úvahy.

Deti

Neodporúča sa použitie u detí pod 18 rokov.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvyčajne môžete pokračovať v užívaní iných liekov popri liečbe Actosom.

Avšak, pri určitých liekoch je viac pravdepodobné, že vplývajú na hladinu cukru v krvi:

- gemfibrozil (používaný na zníženie cholesterolu)
- rifampicin (používaný na liečbu tuberkulózy a iných infekcií)

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate niektorí z nich. Vaša krv bude skontrolovaná a dávkovanie Actosu bude podľa potreby upravené.

Užívanie Actosu spolu s jedlom a nápojmi

Tablety môžete užívať bez ohľadu na príjem potravy. Tablety by ste mali zapíť pohárom vody.

Tehotenstvo a dojčenie

Oznámte svojmu lekárovi

- ak predpokladáte, že by ste mohla byť tehotná, ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- ak dojčíte alebo plánujete dojčiť.

Lekár preruší užívanie tohto lieku.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pioglitazón neovplyvní vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje, ale buďte opatrní ak zaznamenáte poruchu videnia.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Actos

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, kontaktujte vášho lekára skôr ako užíjete Actos.

3. AKO SA UŽÍVA ACTOS

Užíva sa jedna tableta s obsahom 15 mg pioglitazónu raz denne. V prípade potreby vám lekár môže predpísať odlišné dávkovanie. Ak máte dojem, že účinok Actosu je priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Keďže Actos sa užíva v kombinácii s inými liekmi používanými pri liečbe cukrovky (napr. inzulín, chlórpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), váš lekár vám oznámi, či máte užívať nižšiu dávku týchto liekov.

Váš lekár od vás bude chcieť, aby ste sa počas liečby Actosom pravidelne podrobili vyšetreniam krvi. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene.

Ak dodržiavate diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Actosom.

Vašu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Ak ste užili viac Actosu ako ste mali

Ak náhodou užijete nadmerný počet tabliet alebo ak niekto iný, prípadne dieťa, užije váš liek, okamžite vyhľadajte pomoc lekára alebo lekárnika. Hladina Vášho krvného cukru môže klesnúť pod normálnu hladinu a môže byť zvýšená požitím cukru. Odporúča sa preto nosiť so sebou kocky cukru, sladkosti, sušienky alebo sladké ovocné šťavy.

Ak ste zabudli užiť Actos

Actos sa snažte užívať denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Actos

Actos má byť užívaný každý deň, aby účinkoval správne. Ak prestanete Actos užívať, Vaša hladina krvného cukru sa môže zvýšiť. Poradte sa so svojim lekárom pred ukončením liečby.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Actos môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

U pacientov sa vyskytli najmä tieto závažné vedľajšie účinky:

U pacientov užívajúcich Actos v kombinácii s inzulínom sa často vyskytuje srdcové zlyhanie (1 až 10 pacientov zo 100). Srdcové zlyhanie sa prejavuje ako dýchavica, alebo rýchle zvýšenie telesnej váhy alebo miestne opuchy (edémy). Ak sa u Vás vyskytnú niektoré z týchto prejavov, najmä ak máte viac ako 65 rokov, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

U pacientov užívajúcich liek Actos bol menej častý výskyt rakoviny močového mechúra (1 až 10 užívateľov z 1000). Medzi príznaky a symptómy patria krv v moči, pálenie pri močení alebo náhle nutkanie na močenie. Ak máte niektoré z týchto príznakov, kontaktujte čo najskôr svojho lekára.

U pacientov užívajúcich Actos v kombinácii s inzulínom sa tiež veľmi často vyskytujú miestne opuchy (edémy). Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.

U žien užívajúcich Actos boli často hlásené (u 1 až 10 pacientok zo 100) zlomeniny kostí. Ak sa u Vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Actos bolo tiež hlásené nejasné videnie spôsobené opuchom (alebo tekutinou) v zadnej časti oka (frekvencia nie je známa). Ak sa u Vás vyskytne tento prejav prvýkrát, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi. Ak už ste mali v minulosti nejasné videnie a prejavy sa zhoršia, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

Niektorí pacienti (1 až 10 pacientov zo 100) užívajúci Actos v kombinácii s metformínom, hlásili krv v moči. Ak sa u Vás vyskytne tento prejav prvýkrát, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich Actos sú:

časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)

- infekcie dýchacieho traktu
- poruchy videnia
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata citlivosti

menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)

- zápal prínosových dutín (sinusitída)
- nespavosť (insomnia)

neznáme (z dostupných údajov)

- zvýšenie pečeňových enzýmov

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u niektorých pacientov užívajúcich Actos s inými antidiabetikami sú:

veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10)

- zníženie hladiny krvného cukru (hypoglykémia)

časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)

- bolesť hlavy
- závraty
- bolesť kĺbov
- impotencia
- bolesť chrbta
- skrátenie dychu
- mierne zníženie počtu červených krviniek
- nafukovanie

menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)

- prítomnosť cukru, bielkovín v moči
- zvýšenie enzýmov
- točenie hlavy (vertigo)
- potenie
- únava
- zvýšená chuť do jedla

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ACTOS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Actos po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po slove "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárniko ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Actos obsahuje

- Liečivo Actosu je pioglitazón. Každá tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalej obsahuje monohydrát laktózy, hyprolózu, vápenatú soľ karmelózy a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Actos a obsah balenia

Actos sú biele až belavé, okrúhle, konvexné tablety na jednej strane označené znakom „15“ a „ACTOS“ na druhej strane. Tablety sú dodávané v blistrových baleniach po 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 alebo 196 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, Arundel Great Court, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Veľká Británia.

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Takeda Pharmaceuticals Benelux SPRL
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 44 (0)20 3116 8953

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Pharmaceuticals Benelux SPRL
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 44 (0)20 3116 8954

България

Takeda Global R & D Centre (Europe),
Обединеното кралство
Тел.: +44 (0)20 3116 8000

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: + 39 06 5026 01

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Sverige
Tlf: + 46 (0)8 58 61 33 80

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

Deutschland

Takeda Pharma GmbH
Tel. + 49 (0) 241 941-0

Norge

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Sverige
Tlf: + 46 (0)8 58 61 33 80

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 (91) 663 50 00

France

Laboratoires Takeda
Tél: +33 (0)1 46 25 16 16

Ireland

Takeda UK Ltd
Tel: + 44 (0)1628 537 900

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: + 39 06 5026 01

Κύπρος

Takeda Global R & D Centre (Europe),
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: +44 (0)20 3116 8000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība
Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (1) 524 40 64

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe), Wielka
Brytania
Tel: +44 (0)20 3116 8000

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 6600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545250

Sverige

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Sverige
Tel: + 46 (0)8 58 61 33 80

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: + 44 (0)1628 537 900

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu>.