

V Praze, 28.07.2011

Dopis pro odborníky ve zdravotnictví týkající se mírného zvýšení rizika karcinomu močového měchýře při užívání pioglitazonu.

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,
společnost Takeda Pharmaceuticals Europe Ltd. Vás tímto informuje o nedávno zjištěných bezpečnostních údajích týkajících se přípravků obsahujících pioglitazon*. Nová epidemiologická data a metaanalýza údajů získaných z randomizovaných klinických hodnocení poukazují na malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře při užívání přípravků obsahujících pioglitazon.

- Užívání pioglitazonu je nyní kontraindikováno u pacientů s:
 - karcinomem močového měchýře
 - karcinomem močového měchýře v anamnéze nebo
 - s neobjasněnou makroskopickou hematurií.
- Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být vyhodnoceny rizikové faktory karcinomu močového měchýře. Jakákoli nevysvětlená makroskopická hematurie by měla být vyšetřena před zahájením léčby pioglitazonem.
- Doporučte pacientům, aby se ihned obrátili na lékaře, pokud během léčby zjistí makroskopickou hematurii nebo jiné příznaky, jako je dysurie nebo naléhavé nucení k močení.
- Před zahájením léčby u starších pacientů by měl být pečlivě vyhodnocen poměr přínosu a rizika léčby s ohledem na rizikové faktory spojené s věkem (obzvláště karcinomu močového měchýře, fraktur a srdečního selhání).
- Po zahájení léčby pioglitazonem je třeba po 3-6 měsících zkontrolovat, zda je léčebný efekt dostatečný. Dosažené přínosy léčby je třeba opakovaně potvrzovat při následných běžných kontrolách.

Zaslání této informace bylo odsouhlaseno Evropskou lékovou agenturou a Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Další informace týkající se bezpečnostních údajů

*V České republice jsou obchodovány přípravky Actos (pioglitazonum hydrochloridum) a Competact (pioglitazonum hydrochloridum a metforminum hydrochloridum)

Případy karcinomu močového měchýře byly zjištěny v metaanalýze kontrolovaných klinických hodnocení častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15%), než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07%), HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029).

Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijnímu přípravku kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06%) ve skupině pioglitazonu a 2 případy (0,02%) v kontrolní skupině. Dostupná epidemiologická data také naznačují malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, zejména u pacientů léčených nejdelší dobu a s nejvyššími kumulativními dávkami. Možné riziko po krátkodobé léčbě nemůže být vyloučeno.

V souvislosti s těmito novými bezpečnostními údaji se pro optimalizaci poměru přínosu a rizika léčby doporučuje následující:

Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA1c). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem by měla být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě by mělo být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách (viz část 4.4).

U starších pacientů by měl být poměr přínosu a rizika léčby vyhodnocen před zahájením léčby s ohledem na rizikové faktory spojené s věkem (obzvláště karcinomu močového měchýře, fraktur a srdečního selhání). U starších pacientů by také mělo být zvláště opatrně zváženo užívání pioglitazonu v kombinaci s inzulinem vzhledem ke zvýšenému riziku závažného srdečního selhání. Pokud je pioglitazon užíván u starších pacientů, lékař by měl zahájit léčbu nejnižšími možnými dávkami a zvyšovat dávku postupně, obzvláště pokud je podáván v kombinaci s inzulinem.

Podrobnější informace týkající se změn SPC a příbalové informace můžete nalézt v příloze.

Hlášení nežádoucích účinků

Zdravotníci odborníci by měli hlásit SÚKL jakékoliv podezření na nežádoucí účinek spojený s užíváním přípravků obsahujících pioglitazon (<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>). Mimo to můžete nahlásit tyto informace také na místním zastoupení společnosti Takeda:

Eli Lilly ČR, Pobřežní 12, Praha 8, 186 00, Česká republika
Telefon: +420 234 664 111 Fax: + 420 234 664 130 email: phv_czsk@lilly.com

Další informace týkající se této komunikace:

Tyto nové informace byly zahrnuty do aktualizované Informace o přípravku (SPC a příbalová informace) a byly schváleny Evropskou lékovou agenturou. Edukační materiály budou aktualizovány obdobně a poskytnuty, jakmile budou k dispozici.

Pokud budete mít jakékoliv další dotazy nebo budete požadovat doplňující informace, kontaktujte prosím medicínské oddělení Eli Lilly ČR, s.r.o, Pobřežní 12, 186 00, Praha 8, tel. +420 234 664 111, fax. +420 234 664 130.

S pozdravem



Mgr. Zdenek Zmeškal
Regulatory Manager
Eli Lilly ČR, s.r.o.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Actos 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazonum (jako hydrochlorid).

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 92,87 mg monohydrátu laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety jsou bílé až téměř bílé, kulaté, konvexní s označením „15“ na jedné straně a označením „ACTOS“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pioglitazon je indikován k léčbě diabetes mellitus II. typu:

v monoterapii

- u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou kompenzací dietou a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci.

v perorální terapii v dvojkombinaci

- s metforminem u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku metforminu v perorální monoterapii
- se sulfonylureou u dospělých pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku sulfonylurey v perorální monoterapii a to pouze u pacientů, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci.

v perorální terapii v trojkombinaci

- s metforminem a sulfonylureou, u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou při perorální terapii v dvojkombinaci

Pioglitazon je také indikován v kombinaci s inzulínem u dospělých pacientů s diabetes mellitus II. typu s nedostatečnou kontrolou glykémie inzulínem, u kterých není možné použít metformin z důvodu kontraindikace nebo intolerance (viz bod 4.4).

Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA1c). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem by měly být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě by mělo být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách (viz část 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu pioglitazonem lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg jednou denně.

V kombinaci s inzulínem je možné podávat dosavadní dávky inzulínu i po zahájení léčby pioglitazonem. V případě hypoglykémie je třeba snížit dávku inzulínu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky nutná (viz bod 5.2). Lékaři by měli zahájit léčbu s co nejnižšími dávkami a zvyšovat tyto dávky postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulínem (viz bod 4.4 Retence tekutin a srdeční selhání).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu >4 ml/ min) není úprava dávky nutná (viz bod 5.2). O použití pioglitazonu u dialyzovaných pacientů nejsou žádné údaje, proto se pioglitazon nesmí u těchto pacientů používat.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se pioglitazon nesmí používat (viz bod 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Actosu u dětí a mladistvých do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety pioglitazonu se užívají perorálně jednou denně nezávisle na jídle. Tablety by měly být polknuty a zapity sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Pioglitazon je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání (NYHA funkční třída I až IV)
- s poruchou funkce jater
- s diabetickou ketoacidózou-
- s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře
- s nevyšetřenou makroskopickou hematurií

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Retence tekutin a srdeční selhání

Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Při léčbě pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pro rozvoj srdečního selhávání (např.

předchozí infarkt myokardu nebo symptomatická ischemická choroba srdeční nebo u starších pacientů) by lékaři měli zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou a její zvyšování by mělo být postupné. U pacientů by měly být sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu. Z postmarketingového období byly hlášeny případy srdečního selhání u pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů se selháním srdce v anamnéze. Pokud je pioglitazon podáván společně s inzulínem, měly by být pacientů sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy. Vzhledem k tomu, že oba léky, inzulín a pioglitazon mohou způsobovat retenci tekutin, může jejich současné užívání zvyšovat riziko edémů. V případě zhoršení srdečních funkcí je třeba léčbu pioglitazonem přerušit.

U pacientů mladších 75 let s diabetes mellitus II. typu a pre-existujícím makrovaskulárním onemocněním byla provedena studie zaměřená na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby. K existující antidiabetické a kardiovaskulární terapii byl až po dobu 3,5 let přidán pioglitazon nebo placebo. Tato studie ukázala zvýšený počet hlášení srdečního selhání, nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii. Vzhledem k nedostatečným zkušenostem s podáváním pacientům nad 75 let v této studii by měl být v této věkové skupině pioglitazon podáván se zvýšenou opatrností.

Starší pacienti

Pouze s opatrností by mělo být zváženo současné podání pioglitazonu s inzulínem u starších pacientů, protože tato kombinace zvyšuje riziko vážného srdečního selhání.

Před zahájením léčby a v jejím průběhu by u starších pacientů měl být vzhledem k rizikům souvisejícím s věkem (zvláště rakovina močového měchýře, zlomeniny a srdeční selhání) pečlivě zvážen přínos a rizika léčby.

Rakovina močového měchýře

Případy karcinomu močového měchýře byly zjištěny v metaanalýze kontrolovaných klinických hodnocení častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15%), než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07%), HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029).

Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijnímu přípravku kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06%) ve skupině pioglitazonu a 2 případy (0,02%) v kontrolní skupině. Dostupná epidemiologická data také naznačují malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, zejména u pacientů léčených nejdelší dobu a s nejvyššími kumulativními dávkami. Možné riziko po krátkodobé léčbě nemůže být vyloučeno.

Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti). Před zahájením léčby pioglitazonem by měla být vyšetřena případná makroskopická hematurie.

Pacienti by měli být poučeni, že by měli okamžitě hlásit svému lékaři makroskopickou hematurii nebo jiné symptomy jako dysurii nebo náhlé nucení na močení, které se objeví během léčby.

Sledování jaterních funkcí

Při postmarketingovém sledování byly vzácně hlášeny poruchy funkce jater (viz bod 4.8). Proto se u pacientů léčených pioglitazonem doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů. Kontrola jaterních transamináz by měla být provedena u všech pacientů před zahájením léčby. Léčbu pioglitazonem není možno zahájit u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních transamináz (ALT > 2,5 násobek horní hranice normy) nebo s jinými příznaky onemocnění jater.

Po zahájení léčby pioglitazonem je doporučena kontrola hladiny jaterních enzymů v pravidelných intervalech dle posouzení klinického stavu. Dojde-li během léčby ke zvýšení hodnot ALT

na trojnásobek horní hranice, je třeba jaterní testy co nejdříve zopakovat. Pokud je i nadále hodnota ALT trojnásobně vyšší oproti normě, musí být léčba pioglitazonem přerušena. Při výskytu příznaků onemocnění jater, jako jsou např. nevysvětlitelná nevolnost, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč, musí být jaterní testy rovněž vyšetřeny. Rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě pioglitazonem, by mělo být podloženo klinickým zhodnocením stavu pacienta a výsledky laboratorních testů. Objeví-li se žloutenka, musí být léčba léčivým přípravkem přerušena.

Zvýšení tělesné hmotnosti

V klinických studiích bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti v závislosti na dávce, které může být způsobeno hromaděním tuku a v některých případech spojeno s retencí tekutin. V některých případech může být zvýšení hmotnosti symptomem srdečního selhání a proto by měla být hmotnost pečlivě kontrolována. Součástí léčby cukrovky je i dieta. Pacienti mají být poučeni o nutnosti dodržovat dietu s kontrolovaným přísunem kalorií.

Hematologie

V průběhu léčby pioglitazonem došlo k mírnému snížení hemoglobinu (relativní snížení o 4%) a hematokritu (relativní snížení o 4,1%) v soulase s hemodilucí. Podobné změny byly pozorovány u metforminu (relativní snížení hemoglobinu o 3-4% a hematokritu o 3,6-4,1%) a v menším rozsahu i u sulfonylurey a inzulínu (relativní snížení hemoglobinu o 1-2% a hematokritu o 1-3,2%) při srovnávacích studiích s pioglitazonem.

Hypoglykémie

Jako důsledek zvýšené senzitivity k inzulínu může být u pacientů užívajících pioglitazon v dvojkombinaci nebo trojkombinaci se sulfonylureou nebo v dvojkombinaci s inzulínem přítomno vyšší riziko hypoglykémie související s dávkou léků. Může být nezbytná redukce dávky sulfonylurey nebo inzulínu.

Oční poruchy

Při léčbě thiazolidindiony, včetně pioglitazonu, byly v rámci postmarketingového sledování hlášeny případy nového vzniku, případně zhoršení diabetického makulárního edému se snížením zrakové ostrosti. Mnozí z těchto pacientů hlásili současný výskyt periferních otoků. Není jasné, zda existuje přímá souvislost mezi pioglitazonem a makulárním edémem, předepisující lékaři by si však měli být vědomi možnosti vzniku makulárního edému, pokud pacienti udávají poruchy zrakové ostrosti. V těchto případech by měla být zvážena příslušná oftalmologická péče.

Ostatní

Zvýšený výskyt zlomenin u žen byl pozorován v souhrnné analýze hlášení zlomenin jako nežádoucích účinků z randomizovaných, kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studií, které zahrnovaly 8100 pacientů léčených pioglitazonem a 7400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 let.

Zlomeniny byly pozorovány u 2,6% žen léčených pioglitazonem ve srovnání s 1,7% žen léčených komparátorem. Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

Vypočítaná incidence zlomenin byla 1,9 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených pioglitazonem oproti 1,1 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených komparátorem. Pozorované navýšení rizika zlomenin u žen léčených pioglitazonem v tomto souboru je tedy 0,8 fraktur na 100 pacientoroků.

V 3,5leté studii kardiovaskulárního rizika PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 pacientek léčených pioglitazonem (5,1%, 1 fraktura na 100 pacientoroků) ve srovnání s 23 pacientkami se zlomeninami z 905 pacientek léčených komparátorem (2,5%, 0,5 fraktur na 100 pacientoroků). U

mužů léčených pioglitazonem nebylo pozorováno zvýšení četnosti výskytu zlomenin (1,7%) oproti komparátoru (2,1%).

Riziko zlomenin by mělo být vzato do úvahy při dlouhodobé léčbě žen pioglitazonem.

V důsledku zvýšeného účinku inzulínu může vést léčba pioglitazonem k obnově ovulace u pacientek se syndromem polycystických ovárií. Tyto pacientky mohou otěhotnět. Měly by si toho být vědomy a přejí-li si otěhotnět nebo otěhotní, léčba pioglitazonem musí být přerušena (viz bod 4.6).

Pioglitazon by měl být používán se zvýšenou opatrností v případě současného podávání inhibitorů (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) cytochromu P450 2C8. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie. Měla by být také zvážena úprava dávky v doporučeném rozmezí nebo změna antidiabetické léčby (viz bod 4.5).

Tablety přípravku Actos obsahují monohydrát laktózy a proto by neměl být předepisován pacientům se vzácnými dědičnými poruchami jako je nesnášenlivost galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo porucha vstřebávání glukózy-galaktózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích interakcí se ukázalo, že pioglitazon neovlivňuje významně farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenpropionu a metforminu. Nezdá se, že by současné podání pioglitazonu a sulfonylurey ovlivnilo její farmakokinetiku. Ve studiích u lidí nebyla zjištěna indukce hlavních indukovatelných podtypů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V in vitro studiích nebyla zjištěna inhibice žádného podtypu cytochromu P450. Nepředpokládají se žádné interakce s léky, které jsou těmito enzymy metabolizovány, jako je např. perorální antikoncepce, cyklosporin, blokátory vápníkového kanálu a inhibitory HMGCoA reduktázy.

Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem má za následek trojnásobné zvýšení AUC pioglitazonu. Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie (viz bod 4.4). Současné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek snížení AUC pioglitazonu o 54%. Pokud je podáván pioglitazon společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O bezpečnosti pioglitazonu v těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Ve studiích na zvířatech bylo pozorováno omezení růstu plodu, což lze přisuzovat snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulínové rezistence v těhotenství, čímž je snížena dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu. Relevance tohoto mechanismu u lidí není známa, proto se pioglitazon v těhotenství nesmí podávat.

Kojení

Bylo zjištěno, že se pioglitazon vylučuje do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka u lidí. Z tohoto důvodu se pioglitazon nesmí kojícím ženám podávat.

Fertilita

Studie fertility na zvířatech neukázaly žádný vliv na oplodnění nebo index fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Actos nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje. Přesto pacienti, kteří mají zkušenost s poruchami zraku, by měli řídit a obsluhovat stroje s opatrností.

4.8 Nežádoucí účinky

Následuje výčet nežádoucích účinků s pravděpodobným nebo alespoň možným vztahem k léčbě, které se vyskytly častěji než u placebo (>0,5%) a které nebyly ojedinělé u pacientů užívajících pioglitazon ve dvojitě zaslepených klinických studiích (řazeno v soulase s MedDRA podle orgánových systémů a absolutní frekvence). Frekvence nežádoucích účinků je definována: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu a závažnosti.

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích účinků při léčbě pioglitazonem v léčebných režimech				
	monoterapie	Léčba v kombinaci			
		metformin	sulphonylurea	metformin a sulphonylurea	insulin
Infekce a infestace					
infekce horních cest dýchacích	časté	časté	časté	časté	časté
bronchitida					časté
sinusitida	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému					
anémie		časté			
Poruchy metabolismu a výživy					
hypoglykémie			méně časté	velmi časté	časté
zvýšená chuť k jídlu			méně časté		
Poruchy nervového systému					
hypestézie	časté	časté	časté	časté	časté
bolest hlavy		časté	méně časté		
závrať			časté		
nespavost	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté
Poruchy oka					
poruchy zraku ¹	časté	časté	méně časté		
makulární edém ²	není známo	není známo	není známo	není známo	není známo
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo			méně časté		
Srdeční poruchy					
srdeční selhání ³					časté
Novotvary					

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích účinků při léčbě pioglitazonem v léčebných režimech				
	monoterapie	Léčba v kombinaci			
		metformin	sulphonylurea	metformin a sulphonylurea	insulin
<u>benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</u>					
<u>rakovina močového měchýře</u>	<u>méně časté</u>	<u>méně časté</u>	<u>méně časté</u>	<u>méně časté</u>	<u>méně časté</u>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					
dyspnoe					časté
Gastrointestinální poruchy					
flatulence		méně časté	časté		
Poruchy kůže a podkožní tkáně					
potivost			méně časté		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					
zlomeniny kostí ⁴	časté	časté	časté	časté	časté
bolesti kloubů		časté		časté	časté
bolesti v zádech					časté
Poruchy ledvin a močových cest					
hematurie		časté			
glykosurie			méně časté		
proteinurie			méně časté		
Poruchy reprodukčního systému a prsu					
poruchy erekce		časté			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					
edém					velmi časté
únava			méně časté		
Vyšetření					
zvýšení tělesné hmotnosti ⁵	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšení hladiny kreatininfosfokin				časté	

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích účinků při léčbě pioglitazonem v léčebných režimech				
	monoterapie	Léčba v kombinaci			
		metformin	sulphonylurea	metformin a sulphonylurea	insulin
žloutnutí kůže					
zvýšení laktátdehydrogenázy			méně časté		
zvýšení alaninaminotransferázy ⁶	není známo	není známo	není známo	není známo	není známo

¹Poruchy zraku se vyskytovaly především v počátku léčby a souvisely s přechodnými změnami turgoru a indexu lomu oční čočky při změnách hladin krevního cukru, jak bývá patrné u léčby jinými antidiabetiky.

²Otoky se vyskytly u 6-9% pacientů léčených pioglitazonem v kontrolovaných klinických studiích v průběhu jednoho roku. Výskyt otoků ve srovnávacích skupinách (sulphonylurea, metformin) činil 2-5%. Otoky byly mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovaly ukončení léčby.

³O V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt srdečního selhání stejný u pioglitazonu jako ve skupinách léčených metforminem, sulphonylureou stejně jako při podávání placebo, ale byl vyšší při kombinaci léčby s inzulinem. Ve studii u pacientů s preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním byl výskyt vážného srdečního selhání po přidání pioglitazonu k dosavadní terapii zahrnující inzulin vyšší o 1,6% oproti placebo. Tato skutečnost ovšem nevedla v této studii ke zvýšení mortality. Srdeční selhání bylo popsáno při marketingovém podávání pioglitazonu vzácně, častěji však v případech podávání v kombinaci s inzulinem nebo u pacientů s anamnézou srdečního selhání.

⁴Byla provedena souhrnná analýza zlomenin hlášených jako nežádoucí účinek v randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studiích kontrolovaných komparátorem, které zahrnovaly 8100 pacientů léčených pioglitazonem a 7400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 let. Byl pozorován zvýšený výskyt zlomenin u žen užívajících pioglitazon (2,6%) ve srovnání s komparátorem (1,7%). Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

V 3,5leté studii PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 (5,1%) pacientek léčených pioglitazonem ve srovnání se zlomeninami u 23 z 905 (2,5%) pacientek léčených komparátorem. U mužů léčených pioglitazonem (1,7%) nebylo pozorováno zvýšení rizika zlomenin oproti komparátoru (2,1%).

⁵V aktivních srovnávacích kontrolovaných studiích bylo u pacientů s monoterapií pioglitazonem průměrné zvýšení tělesné hmotnosti 2-3 kg za rok, podobně jako v aktivní srovnávací skupině léčených sulphonylureou. V kombináčních studiích pioglitazonu podávaného s metforminem činilo průměrné zvýšení 1,5 kg za rok a v kombinaci se sulphonylureou 2,8 kg. Ve srovnávacích studiích při přidání sulphonylurey k metforminu se tělesná hmotnost zvýšila za rok průměrně o 1,3 kg a při přidání metforminu k sulphonyluree byl průměrný pokles tělesné hmotnosti 1,0 kg.

⁶V klinických studiích s pioglitazonem byl výskyt více než trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejný jako u placebo, ale menší než ve srovnávacích skupinách u metforminu a sulphonylurey. Průměrné hladiny jaterních enzymů se při podávání pioglitazonu snížily. Při postmarketingovém sledování se vzácně objevilo zvýšení hladin jaterních enzymů a hepatocelulární dysfunkce. Velmi vzácně byly pozorovány i fatální případy, vztah k pioglitazonu však nebyl potvrzen.

4.9 Předávkování

Pacienti v klinických studiích užívali pioglitazon v dávkách vyšších než je doporučená maximální dávka 45 mg/den. Maximální uváděná dávka byla 120 mg/den po čtyři dny a poté 180 mg/den po sedm dní bez jakýchkoli příznaků.

Při kombinované léčbě se sulfonylureou nebo inzulínem může dojít k hypoglykémii. V případě předávkování je třeba provést podpůrná opatření a zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky na léčbu Diabetes Mellitus, léky snižující hladinu glukózy v krvi vyjma inzulínu; ATC kód A10BG03.

Účinky pioglitazonu jsou pravděpodobně zprostředkovány snížením inzulínové rezistence. Zdá se, že pioglitazon účinkuje prostřednictvím aktivace specifických jaderných receptorů (gamma receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu), která vede ke zvýšení citlivosti na inzulín v buňkách jater, tukové tkáni a kosterního svalstva u zvířat. Zjistilo se, že léčba pioglitazonem snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy v případě inzulínové rezistence.

U pacientů s diabetes mellitus II. typu se vlivem léčby pioglitazonem zlepšily hodnoty glykémie nalačno i po jídle. Zlepšení kontroly glykémie je spojeno se sníženou koncentrací inzulínu nalačno i po jídle. Za účelem stanovení doby, po které dochází k selhání léčby (definované jako přítomnost $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvních šesti měsících léčby), bylo prodlouženo trvání klinické studie srovnávající monoterapii pioglitazonem vs. gliclazidem. Ve srovnání s pioglitazonem Kaplan-Meierova analýza prokázala kratší dobu do selhání léčby u pacientů léčených gliclazidem. Po dvou letech byla kontrola glykémie (definovaná jako $HbA_{1c} < 8,0\%$) udržena u 69% pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s 50% pacientů léčených gliclazidem. Ve dvouleté studii srovnávající kombinované podávání metforminu společně s pioglitazonem nebo gliclazidem, byla kontrola glykémie, měřené jako průměrná změna HbA_{1c} od počáteční hodnoty, v prvním roce léčby podobná v obou skupinách. Ve druhém roce bylo zhoršení HbA_{1c} menší u pioglitazonu ve srovnání s gliclazidem.

V placebem kontrolované studii byli pacienti s nedostatečnou kontrolou glykémie po tříměsíční optimalizaci léčby inzulínem po dobu 12 měsíců randomizováni do skupiny s podáváním pioglitazonu nebo placeba. U pacientů ve skupině s pioglitazonem došlo k redukci HbA_{1c} o 0,45% ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulínem a ve skupině s pioglitazonem došlo také k redukci dávky inzulínu.

Analýza HOMA (homeostasis model assessment) uvádí zlepšení funkce beta-buněk stejně jako zvýšení citlivosti na inzulín při podávání pioglitazonu. Dvouleté klinické studie ukázaly přetrvání tohoto účinku.

V jednoletých klinických studiích pioglitazon konzistentně statisticky významně snižoval poměr albumin/kreatinin ve srovnání s počátečním stavem.

Účinek pioglitazonu (45 mg v monoterapii versus placebo) byl studován v malé 18-ti týdenní studii u diabetiků II. typu. Podávání pioglitazonu vedlo k signifikantnímu zvýšení tělesné hmotnosti, přičemž množství viscerálního tuku bylo významně nižší, zatímco objem extraabdominálního tuku vzrostl. Změny distribuce tělesného tuku při podávání pioglitazonu provázelo zlepšení citlivosti na inzulín. Ve většině klinických studií bylo v porovnání s placebem pozorováno snížení celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvýšení hladiny HDL cholesterolu a malé, ale klinicky nevýznamné zvýšení hladiny LDL cholesterolu.

Při srovnání s placebem, metforminem nebo gliklazidem v klinických studiích trvajících až dva roky pioglitazon redukoval celkové plazmatické hladiny triglycidů a volných mastných kyselin a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. Ve srovnání s placebem pioglitazon nezvýšil statisticky významně hladinu LDL cholesterolu, zatímco u metforminu a gliclazidu bylo pozorováno její snížení. Ve 20-ti týdenní studii pioglitazon redukoval jak hladinu triglyceridů nalačno, tak zlepšil postprandiální hypertriglyceridemii svým účinkem na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v játrech. Tyto účinky byly nezávislé na účinku pioglitazonu na glykémii a byly statisticky významně odlišné od účinků glibenclamidu.

V klinické studii PROactive, placebem kontrolované studii zaměřené na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby bylo 5238 pacientů s diabetes mellitus II. typu a preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním randomizováno k přidání pioglitazonu nebo placeba k existující anti-diabetické a kardiovaskulární terapii po dobu až 3,5 let. Průměrný věk studijního souboru byl 62 let, průměrné trvání diabetu 9,5 let. Přibližně jedna třetina pacientů byla léčena inzulinem v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou. Kritériem pro zařazení pacientů do studie byl alespoň jeden z následujících nálezů: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, perkutánní srdeční intervence nebo bypass koronární artérie, akutní koronární syndrom, ischemická choroba srdeční nebo obstruktivní onemocnění periferních artérií. Téměř polovina pacientů prodělala předchozí srdeční infarkt a přibližně 20% pacientů cévní mozkovou příhodu. U přibližně poloviny studijního souboru byla přítomna nejméně dvě vstupní kritéria kardiovaskulárních příhod. Téměř všechny subjekty (95%) užívaly kardiovaskulární léčivé přípravky (betablokátory, ACE inhibitory, angiotensin II antagonisty, blokátory kalciových kanálů, nitráty, diuretika, aspirin, statiny, fibráty).

Ačkoli studie nebyla úspěšná s ohledem na primární endpoint, který zahrnoval mortalitu z jakéhokoli důvodu, nefatální infarkt myokardu, mozkovou mrtvici, akutní koronární syndrom, závažnou amputaci nohy, koronární revaskularizaci a revaskularizaci dolních končetin, výsledky naznačují, že nejsou žádné dlouhodobé kardiovaskulární problémy související s používáním pioglitazonu. Nicméně došlo ke zvýšení výskytu edémů, nárůstu tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Nebylo pozorováno zvýšení mortality z důvodu srdečního selhávání.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s Actosem u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus typu II (informace o použití u dětí viz bod 4.2.).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pioglitazon se po perorálním podání rychle vstřebává, maximální plazmatická koncentrace nezměněného pioglitazonu je obvykle dosažena 2 hodiny po podání. V rozmezí dávky 2-60 mg bylo zjištěno lineární zvyšování plazmatické koncentrace závislé na velikosti dávky. Rovnovážný stav je dosažen po 4-7 dnech podávání léku. Opakované podávání nevede ke kumulaci látky ani jejích metabolitů. Příjem potravy neovlivňuje vstřebávání. Absolutní biologická dostupnost pioglitazonu je vyšší než 80%.

Distribuce

Odhadovaný distribuční objem pioglitazonu u člověka je 0,25 l/kg.

Pioglitazon a všechny jeho aktivní metabolity se výrazně vážou na plazmatické bílkoviny (> 99%).

Biotransformace

Pioglitazon je významně metabolizován v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických methylenových skupin, k čemuž dochází převážně na cytochromu P450 2C8, i když se těchto procesů

mohou menší měrou zúčastňovat i jiné izoformy. Tři ze šesti identifikovaných metabolitů jsou aktivní (M-II, M-III a M-IV). Vezmeme-li do úvahy aktivitu, koncentrace a vazbu na plazmatické bílkoviny, pioglitazon a metabolit M-III mají stejnou účinnost. Metabolit M-IV je asi 3x účinnější než pioglitazon, zatímco relativní účinek M-II je minimální.

V in vitro studiích nebylo zjištěno, že by pioglitazon inhiboval některý podtyp cytochromu P450. U člověka nebyla dokázána indukce hlavních indukovatelných izoenzymů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčních studiích se ukázalo, že pioglitazon nemá významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenpropionu a metforminu. Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) nebo rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek zvýšení, resp. snížení plazmatické koncentrace pioglitazonu (viz bod 4.5).

Eliminace

Po perorálním podání radioaktivně značeného pioglitazonu u člověka bylo větší množství zachyceno ve stolici (55%) a menší množství v moči (45%). U zvířat je možno stanovit v moči a stolici pouze malé množství nezměněného pioglitazonu. U člověka je průměrná hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu 5-6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16-23 hodin.

Starší osoby

U osob ve věku 65 let a více je farmakokinetika pioglitazonu v rovnovážném stavu podobná farmakokinetice u mladších osob.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší plazmatické hladiny pioglitazonu a jeho metabolitů než osoby s normální funkcí ledvin, i když hodnota clearance výchozí nemetabolizované látky po orálním podání je podobná u obou skupin. Z tohoto důvodu se nemění ani koncentrace volného (nevázaného) pioglitazonu.

Pacienti s poruchou funkce jater

Celková plazmatická koncentrace pioglitazonu se mění pouze při zvětšení distribučního objemu. Z tohoto důvodu je vlastní clearance snížena zároveň s vyšším podílem volné frakce pioglitazonu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích bylo po opakovaném podávání pioglitazonu myším, potkanům, psům a opicím pravidelně pozorováno zvýšení objemu plazmy spojené s hemodilucí, anémií a reverzibilní excentrickou hypertrofií srdce. Kromě toho bylo zjištěno zmnožení tukové tkáně a zvýšení infiltrace. Tyto nálezy byly pozorovány u všech druhů při plazmatických koncentracích čtyřnásobných a nižších než při dávkách léku v klinické praxi. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno omezení růstu plodu, které je možno přičíst účinku pioglitazonu na snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulínové rezistence v těhotenství, čímž se snižuje dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu.

V početných in vitro a in vivo studiích zkoumajících genotoxický potenciál se tato vlastnost u pioglitazonu nepotvrdila. U potkanů dostávajících pioglitazon až po dobu 2 let byl pozorován zvýšený výskyt hyperplazie (samci i samice) a nádorů (samci) močového měchýře.

Tvorba a výskyt močových kamenů s následným podrážděním a hyperplazií byla stanovena jako mechanický základ pro pozorovanou tumorigenní odpověď potkanních samic.

24-měsíční studie těchto mechanických příčin u potkanních samců prokázala, že podávání pioglitazonu vede ke zvýšené incidenci hyperplastických změn v močovém měchýři. Okyselení dietou výskyt nádorů významně snižovalo, avšak neeliminovalo jejich výskyt. Výskyt mikrokystalů zhoršil hyperplastickou odpověď, ale nebyl považován za primární příčinu hyperplastických změn. Vliv na lidský organismus, vzhledem k tumorigenní odpovědi u potkanních samců, nelze vyloučit.

U myši obou pohlaví nebyl zaznamenán výskyt nádorů při podávání pioglitazonu. Hyperplazie močového měchýře nebyla zjištěna u psů ani opic, kterým byl podáván pioglitazon po dobu až 12 měsíců.

Na zvířecím modelu familiární adenomatózní polypózy (FAP) vedla léčba dalšími dvěma thiazolidindiony ke zvýšenému výskytu nádorů v tlustém střevě. Význam tohoto nálezu není znám.

Zhodnocení rizika pro životní prostředí: nepředpokládá se žádný vliv na životní prostředí způsobený klinickým použitím pioglitazonu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vápenatá sůl karmelosy
Hyprolosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/Al blistr, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 a 196 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13/10/2000

Datum posledního prodloužení registrace: ~~31/08/2010~~ 13/10/2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE- INFORMACE PRO UŽIVATELE

Actos 15 mg tablety Pioglitazonum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Actos a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Actos užívat
3. Jak se Actos užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Actos uchovávat
6. Další informace

1. CO JE ACTOS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Actos obsahuje pioglitazon. Je to antidiabetický lék, který se používá na léčbu diabetes mellitus II. typu (cukrovka nevyžadující aplikaci inzulínu). Tento typ cukrovky se obvykle objevuje v dospělosti.

Trpíte-li cukrovkou 2. typu, Actos pomáhá kontrolovat hladinu vašeho krevního cukru tím, že váš organismus lépe využívá vlastní inzulín. Po 3 až 6 měsících od začátku léčby Váš lékař zkontroluje, zda má Actos správný účinek.

Přípravek Actos může být používán samostatně a/nebo v kombinaci s metforminem nebo sulfonylureou, což jsou rovněž přípravky užívané k léčbě cukrovky.

Přípravek Actos být používán také v kombinaci s inzulínem.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ACTOS UŽÍVAT

Neužívejte Actos

- jestliže jste přecitlivělý(á) (alergický(á)) na pioglitazon nebo na kteroukoliv další složku přípravku Actos.
- jestliže máte srdeční selhání nebo jste ho měl (a) v minulosti.
- jestliže máte jaterní onemocnění.
- jestliže jste měl(a) diabetickou ketoacidózu (komplikace cukrovky, způsobující rychlý pokles hmotnosti, nevolnost nebo zvracení).
- jestliže máte nebo jste někdy měli rakovinu močového měchýře.
- jestliže máte krev v moči a Váš lékař tento stav ještě nevyšetřil.

Zvláštní opatření při použití přípravku Actos je zapotřebí, jestliže

Před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem informujte lékaře jestliže

- Váš organismus zadržuje vodu (retence tekutin) nebo máte problémy se selháváním srdce, zvláště pokud jste starší 75 let.
- máte zvláštní typ diabetického onemocnění oka nazývaný makulární edém (otok zadní části oka).

- máte cysty na vaječnících (polycystický ovariální syndrom). Vzhledem k účinku přípravku je zde zvýšená možnost, že otěhotníte. Užívejte příslušnou antikoncepci tak, abyste se vyhnula neplánovanému těhotenství.
- máte jaterní nebo srdeční problémy. Před začátkem užívání Actosu Vám bude odebrána krev, tak aby byla zkontrolována funkce jater. Tyto kontroly se mohou pravidelně opakovat.
- U některých pacientů s dlouhotrvajícím diabetem mellitus 2. typu a srdečním onemocněním nebo předchozí mozkovou mrtvicí, kteří byli léčeni přípravkem Actos a inzulínem, došlo k rozvoji srdečního selhání. Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud zaznamenáte příznaky srdečního selhávání, jako je nezvyklá dušnost, nebo rychlý nárůst tělesné hmotnosti nebo ohraničený otok (edém).

Pokud užíváte Actos společně s dalšími antidiabetickými léky, je pravděpodobnější, že hladina Vašeho krevního cukru by mohla klesat pod normální hodnoty (hypoglykémie).

Mohou se objevit změny ve Vašem krevním obrazu (anémie).

Zlomeniny kostí

U žen (ne u mužů) užívajících pioglitazon se objevila vyšší četnost zlomenin kostí. Tuto skutečnost vezme při léčbě cukrovky Váš lékař v úvahu.

Děti

Použití u dětí do 18 let věku se nedoporučuje.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Ve většině případů můžete užívat i další léky, pokud užíváte Actos. Přesto určité léky mají pravděpodobně vliv na hodnotu cukru ve Vaší krvi

- gemfibrozil (užívá se na snížení hladiny cholesterolu)
- rifampicin (užívá se na léčbu tuberkulózy a jiných infekcí)

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léků. Bude Vám zkontrolována hladina cukru v krvi a Vaše dávka Actosu bude dle potřeby upravena.

Užívání přípravku Actos s jídlem a pitím

Tablety můžete užívat nezávisle na jídle. Tablety zapijte sklenicí vody.

Těhotenství a kojení

Sdělte svému lékaři

- zda jste těhotná, máte podezření, že jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.
- zda kojíte nebo zamýšlíte kojit své dítě.

Lékař vám doporučí přerušit léčbu tímto přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek neovlivní Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, buďte však opatrní, pokud se u Vás objeví poruchy zraku.

Důležité informace o některých složkách tablet přípravku Actos

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pokud jste byl/a již dříve informován/a svým lékařem, že trpíte nesnášenlivostí na některé cukry, kontaktujte před zahájením užívání přípravku Actos svého lékaře.

3. JAK SE ACTOS UŽÍVÁ

Užívá se jedna tableta s 15 mg pioglitazonu denně. V případě potřeby vám může lékař doporučit jiné dávkování.

Budete-li mít pocit, že je účinek přípravku Actos příliš slabý, řekněte to svému lékaři.

Jelikož se Actos používá v kombinaci s jinými léky k léčbě cukrovky (např. inzulín, chlorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), řekne vám váš lékař, zda máte užívat nižší dávky těchto léků.

Lékař vás v průběhu léčby přípravkem Actos bude pravidelně zvat k odběrům krve z důvodů kontroly funkce vašich jater.

Držíte-li při cukrovce dietu, pokračujte v ní i při léčbě přípravkem Actos.

Pravidelně sledujte svoji váhu, v případě jejího zvýšení to sdělte lékaři.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Actos, než jste měl(a)

Pokud omylem užijete více tablet přípravku nebo přípravek užije dítě nebo někdo jiný, sdělte to okamžitě lékaři nebo lékárníkovi. Váš krevní cukr by mohl klesnout pod normální hladinu a tuto hladinu lze zvýšit požitím cukru. Je doporučováno nosit s sebou kostku cukru, sladkost, sušenku nebo slazený ovocný džus.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Actos

Snažte se užívat přípravek Actos každý den, jak vám bylo předepsáno. Zapomenete-li si však dávku vzít, vezměte si následující dávku jako obvykle. Neberte si dvojitou dávku náhradou za zapomenutou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Actos

Aby bylo dosaženo správného léčebného účinku, měl by se Actos užívat každý den. Pokud jste přestal(a) užívat Actos, může se zvýšit hladina Vašeho krevního cukru. Informujte svého lékaře předtím než přestanete lék užívat.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Actos nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U pacientů se vyskytly zejména tyto závažné nežádoucí účinky:

Vyskytly se časté (u 1-10 pacientů ze 100) případy selhání srdce u pacientů užívajících Actos v kombinaci s inzulínem. Příznaky jsou nezvyklá dušnost, rychlý nárůst tělesné hmotnosti nebo lokální otoky (edémy). Pokud pozorujete některý z těchto příznaků, [zvláště pokud je Vám více než 65 let](#), ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

[U pacientů užívajících Actos byla zaznamenána rakovina močového měchýře a to s frekvencí méně častou \(1-10 pacientů z 1000\). Příznaky zahrnují krev v moči, bolest při močení nebo náhlé nucení na močení. Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, informuje o tom co nejdříve svého lékaře.](#)

Lokální otoky (edémy) se vyskytly poměrně často u pacientů užívajících Actos v kombinaci s inzulínem. Pokud pozorujete takové nežádoucí účinky, poradte se co nejdříve se svým lékařem.

Zlomeniny kostí se vyskytly často (u 1-10 pacientů ze 100) u žen užívajících Actos. Pokud pozorujete takové nežádoucí účinky, poradte se co nejdříve se svým lékařem.

U pacientů užívajících Actos se též vyskytla porucha zraku (rozmazané vidění) v důsledku otoku (nebo tekutiny) očního pozadí (četnost výskytu není známa). Pokud se u vás tento příznak vyskytl poprvé, nebo pokud již máte rozmazané vidění a příznaky se zhoršují, kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

~~U některých pacientů užívajících Actos v kombinaci s metforminem se též vyskytla krev v moči (u 1–10 pacientů ze 100). Pokud tento nežádoucí účinek zpozorujete poprvé, kontaktujte co nejdříve svého lékaře.~~

Jiné nežádoucí účinky, které se vyskytly u některých pacientů užívajících Actos

Časté (výskyt u 1 až 10 pacientů ze 100)

- infekce dýchacích cest
- porucha zraku
- zvýšení tělesné hmotnosti
- pocit necitlivosti

Méně časté (výskyt u 1 až 10 pacientů ze 1000)

- zánět vedlejších dutin nosních
- poruchy spánku (nespavost)

Není známo (z dostupných údajů nelze četnost výskytu určit)

- zvýšení hladin jaterních enzymů

Další nežádoucí účinky se vyskytly u některých pacientů užívajících Actos v kombinaci s jinými antidiabetickými léky

Velmi časté (výskyt u více než u 1 pacienta z 10)

- snížení hladiny krevního cukru (hypoglykémie)

Časté (výskyt u 1 až 10 pacientů ze 100)

- bolest hlavy
- závratě
- bolesti kloubů
- impotence
- bolesti zad
- dušnost
- mírné snížení počtu červených krvinek
- nadýmání

Méně časté (výskyt u 1 až 10 pacientů ze 1000)

- cukr v moči, bílkovina v moči
- zvýšení hodnot enzymů
- točení hlavy (závrať)
- zvýšené pocení
- únava
- zvýšená chuť k jídlu

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK ACTOS UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte Actos po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a blistru za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Actos obsahuje

- Léčivou látkou Actos je pioglitazon. Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazonum (jako hydrochlorid).
- Pomocné látky jsou monohydrát laktosy, hyprolosa, vápenatá sůl karmelosy a magnesium-stearát.

Jak Actos vypadá a co obsahuje toto balení

Actos jsou bílé až téměř bílé, kulaté, konvexní tablety s označením „15“ na jedné straně a označením „ACTOS“ na druhé straně. Tablety jsou v blistrech, v baleních obsahujících 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 nebo 196 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitelem rozhodnutí o registraci je

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Velká Británie.

Výrobcem přípravku je

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

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Norge

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ 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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky : <http://www.ema.europa.eu>.