

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Actos 15 mg tablete

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom:*

Jedna tableta sadrži 92,87 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

### Actos 30 mg tablete

Jedna tableta sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom:*

Jedna tableta sadrži 76,34 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

### Actos 45 mg tablete

Jedna tableta sadrži 45 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom:*

Jedna tableta sadrži 114,51 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

### Actos 15 mg tablete

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, konveksne i imaju oznaku '15' s jedne strane i 'ACTOS' s druge strane.

### Actos 30 mg tablete

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, plosnate i imaju oznaku '30' s jedne strane i 'ACTOS' s druge strane.

### Actos 45 mg tablete

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, plosnate i imaju oznaku '45' s jedne strane i 'ACTOS' s druge strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Pioglitazon je indiciran kao druga ili treća linija liječenja šećerne bolesti tipa 2 na sljedeći način:

kao **monoterapija**

- u odraslih bolesnika (osobito bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom) u kojih se kontrola ne postiže dijetom i tjelovježbom i u kojih metformin nije prikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošenja

kao **dvojna peroralna terapija** u kombinaciji s

- metforminom, u odraslih bolesnika (osobito bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom) s nedostatnom kontrolom glikemije usprkos monoterapiji metforminom u najvećoj podnošljivoj dozi
- sulfonilurejom, samo u odraslih bolesnika s nepodnošenjem metformina ili u kojih je metformin kontraindiciran, s nedostatnom kontrolom glikemije usprkos monoterapiji sulfonilurejom u najvećoj podnošljivoj dozi.

kao **trojna peroralna terapija** u kombinaciji s

- metforminom i sulfonilurejom, u odraslih bolesnika (osobito bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom) s nedostatnom kontrolom glikemije usprkos dvojnjoj peroralnoj terapiji.
- Pioglitazon je također indiciran u kombinaciji s inzulinom u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedostatnom kontrolom glikemije pomoću inzulina u kojih je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti (vidjeti dio 4.4).

Bolesnicima treba napraviti pretrage 3 do 6 mjeseci nakon početka terapije pioglitazonom, kako bi se procijenilo imaju li primjereni odgovor na liječenje (npr. smanjenje HbA1c). U bolesnika u kojih ne nastupi primjereni odgovor, primjenu pioglitazona treba prekinuti. S obzirom na moguće rizike produljene terapije, liječnici koji propisuju lijek trebaju i dalje rutinski procjenjivati nastavak koristi od liječenja pioglitazonom (vidjeti dio 4.4).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

### Doziranje

Liječenje pioglitazonom može se započeti dozom od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan. Doza se može postupno povećavati do 45 mg jedanput na dan.

Kod kombinacije s inzulinom, može se nastaviti s postojećom dozom inzulina nakon što se započne terapija pioglitazonom. Ako bolesnici prijave hipoglikemiju, doza inzulina mora se sniziti.

### Posebne populacije

#### *Stariji*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Liječnici trebaju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom i postupno je povećavati, osobito kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom (vidjeti dio 4.4 Zadržavanje tekućine i zatajenje srca).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 4 ml/min) (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih informacija o bolesnicima na dijalizi pa se pioglitazon ne smije primjenjivati u tih bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Pioglitazon se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Actos u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

## Način primjene

Pioglitazon tablete uzimaju se peroralno jedanput na dan s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati uz čašu vode.

### **4.3 Kontraindikacije**

Pioglitazon je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV)
- oštećenjem funkcije jetre
- dijabetičkom ketoacidozom
- postojećim ili preboljenim karcinomom mokraćnog mjehura
- neispitanom makroskopskom hematurijom.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Zadržavanje tekućine i zatajenje srca

Pioglitazon može prouzročiti zadržavanje tekućine, koje može pogoršati ili izazvati zatajenje srca. Kod liječenja bolesnika s najmanje jednim čimbenikom rizika od razvoja kongestivnog zatajenja srca (npr. prethodni infarkt miokarda, simptomatska koronarna bolest ili starija dob), liječnici trebaju započeti s najnižom dostupnom dozom i postupno je povećavati. Bolesnici trebaju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine ili pojave edema, osobito oni sa smanjenom srčanom rezervom. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi zatajenja srca kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom i u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi. Kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, bolesnike treba nadzirati zbog znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine i pojave edema. Budući da su i inzulin i pioglitazon povezani sa zadržavanjem tekućine, njihova istovremena primjena može povećati rizik od edema. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi perifernih edema i zatajenja srca kod bolesnika koji su istodobno uzimali pioglitazon s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i selektivne COX-2 inhibitore. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako nastupi pogoršanje srčanog statusa.

Ispitivanje kardiovaskularnog ishoda kod primjene pioglitazona provedeno je u bolesnika mlađih od 75 godina sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom teškom makrovaskularnom bolešću. Pioglitazon ili placebo bili su pridodani postojećoj antidijabetičkoj i kardiovaskularnoj terapiji u trajanju do 3,5 godine. Ovo je ispitivanje pokazalo povećani broj zabilježenih slučajeva zatajenja srca; međutim, to nije dovelo do povećanja smrtnosti u ovom ispitivanju.

#### Stariji

Kombiniranu primjenu s inzulinom u starijih bolesnika treba oprezno razmotriti, zbog povećanog rizika od ozbiljnog zatajenja srca.

U svjetlu rizika povezanih sa životnom dobi (osobito karcinoma mokraćnog mjehura, prijeloma i zatajenja srca), potrebno je pažljivo razmotriti ravnotežu između koristi i rizika kako prije, tako i tijekom liječenja starijih bolesnika.

#### Karcinom mokraćnog mjehura

U meta-analizi kontroliranih kliničkih ispitivanja češće su zabilježeni slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura u skupinama koje su primale pioglitazon (19 slučajeva na 12 506 bolesnika, 0,15%) nego u kontrolnim skupinama (7 slučajeva na 10 212 bolesnika, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Nakon isključenja bolesnika koji su u vrijeme dijagnoze karcinoma mokraćnog mjehura bili izloženi ispitivanom lijeku kraće od godinu dana, u skupinama koje su primale pioglitazon bilo je 7

slučajeva (0,06%), a u kontrolnim skupinama 2 slučaja (0,02%). Epidemiološka ispitivanja također su ukazala na malo povećan rizik od karcinoma mokraćnog mjehura u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih pioglitazonom, iako statistički značajno povećan rizik nije zabilježen u svim ispitivanjima.

Prije početka liječenja pioglitazonom treba procijeniti čimbenike rizika za karcinom mokraćnog mjehura (rizici uključuju dob, pušenje, profesionalnu izloženost nekim tvarima ili kemoterapeuticima, npr. ciklofosfamidom ili prethodnu radioterapiju u području zdjelice). Svaku makroskopsku hematuriju treba provjeriti prije početka terapije pioglitazonom.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako tijekom liječenja razviju makroskopsku hematuriju ili druge simptome, kao što su dizurija ili neodgodiva potreba za mokrenjem.

### Praćenje funkcije jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi poremećaja hepatocelularne funkcije (vidjeti dio 4.8). Stoga se u bolesnika liječenih pioglitazonom preporučuje povremeno određivati jetrene enzime. Jetrene enzime treba provjeriti prije početka terapije pioglitazonom u svih bolesnika. Terapija pioglitazonom ne smije se započeti u bolesnika s povišenim početnim razinama jetrenih enzima (ALT više od 2,5 puta iznad gornje granice normale) ili nekim drugim dokazom bolesti jetre.

Nakon početka terapije pioglitazonom preporučuje se povremeno određivati jetrene enzime na temelju kliničke procjene. Ako se tijekom terapije pioglitazonom razine ALT povise na vrijednosti koje su 3 puta iznad gornje granice normale, razine jetrenih enzima treba čim prije ponovno provjeriti. Ako razine ALT ostanu povišene više od 3 puta iznad gornje granice normale, terapiju treba prekinuti. Ako neki bolesnik razvije simptome koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, koji mogu uključivati neobjašnjenu mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksiju i/ili tamnu boju mokraće, potrebno je provjeriti jetrene enzime. Odluku o nastavku liječenja pioglitazonom treba donijeti na temelju kliničke procjene ovisno o laboratorijskim nalazima. Ako se primijeti žutica, primjenu lijeka treba prekinuti.

### Povećanje tjelesne težine

Kliničkim ispitivanjima pioglitazona pokazalo se da je povećanje tjelesne težine povezano s dozom, što može biti posljedica nakupljanja masnog tkiva, a u nekim je slučajevima povezano sa zadržavanjem tekućine. U nekim slučajevima povećanje tjelesne težine može biti simptom zatajenja srca pa se tjelesna težina mora pažljivo pratiti. Dijeta s kontroliranim unosom kalorija dio je liječenja šećerne bolesti. Bolesnicima treba savjetovati da se strogo pridržavaju dijete s ograničenim unosom kalorija.

### Hematologija

Tijekom terapije pioglitazonom došlo je do malog smanjenja prosječne vrijednosti hemoglobina (relativno smanjenje za 4%) i hematokrita (relativno smanjenje za 4,1%), sukladno hemodiluciji. U usporednim kontroliranim ispitivanjima pioglitazona opažene su slične promjene u bolesnika liječenih metforminom (relativno smanjenje hemoglobina za 3-4% i hematokrita za 3,6-4,1%) i u manjoj mjeri u bolesnika liječenih sulfonilurejom i inzulinom (relativno smanjenje hemoglobina za 1-2% i hematokrita za 1-3,2%).

### Hipoglikemija

Kao posljedica povećane inzulinske osjetljivosti, bolesnici koji uzimaju pioglitazon u sklopu dvojne ili trojne peroralne terapije sa sulfonilurejom ili u sklopu dvojne terapije s inzulinom mogu imati rizik od hipoglikemije povezane s dozom pa možda bude potrebno smanjiti dozu sulfonilureje ili inzulina.

### Poremećaji oka

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi novonastalog ili pogoršanja već postojećeg dijabetičkog makularnog edema sa smanjivanjem oštine vida uz tiazolidindione, uključujući pioglitazon. Mnogi od tih bolesnika istodobno su prijavili periferne edeme. Nije jasno postoji li izravna veza između pioglitazona i makularnog edema, ali liječnici trebaju imati na umu mogućnost makularnog edema ako bolesnici prijave pogoršanje oštine vida; potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika na odgovarajući oftalmološki pregled.

### Ostalo

Povećana incidencija prijeloma kostiju u žena opažena je u analizi objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojava u randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima na više od 8100 bolesnika liječenih pioglitazonom i 7400 bolesnika liječenih usporednim lijekom u trajanju do najviše 3,5 godine.

Prijelomi su opaženi u 2,6% žena koje su uzimale pioglitazon u odnosu na 1,7% žena liječenih usporednim lijekom. Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) u odnosu na usporedni lijek (1,5%).

Izračunata incidencija prijeloma iznosila je 1,9 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih pioglitazonom i 1,1 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih usporednim lijekom. Opaženo povećanje rizika od prijeloma u žena u ovom sklopu podataka o pioglitazonu stoga iznosi 0,8 prijeloma na 100 bolesnik-godina primjene.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnog rizika u trajanju od 3,5 godine, 44/870 (5,1%; 1,0 prijelom na 100 bolesnik-godina) bolesnica liječenih pioglitazonom doživjelo je prijelom u usporedbi s 23/905 (2,5%; 0,5 prijeloma na 100 bolesnik-godina) bolesnica liječenih usporednim lijekom. Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,7%) u odnosu na one liječene usporednim lijekom (2,1%).

Neka epidemiološka ispitivanja ukazuju na jednako povećani rizik od lomova i kod muškaraca i kod žena.

Rizik od prijeloma treba uzeti u obzir kod dugotrajnog liječenja bolesnika pioglitazonom (vidjeti dio 4.8).

Zbog pojačanog djelovanja inzulina, liječenje pioglitazonom u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika može rezultirati povratkom ovulacije. Te bolesnice mogu imati rizik od trudnoće. Bolesnice trebaju biti svjesne rizika od trudnoće, a ako žele zatrudnjati ili ako nastupi trudnoća, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.6).

Pioglitazon treba primjenjivati s oprezom tijekom istodobne primjene inhibitora (npr. gemfibrozil) ili induktora (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8. Kontrolu glikemije treba pažljivo pratiti. Treba razmotriti prilagodbu doze pioglitazona unutar preporučenog doziranja ili promjene u liječenju šećerne bolesti (vidjeti dio 4.5).

Tablete Actos sadrže laktozu hidrat te se stoga ne smiju primjenjivati u bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važne učinke niti na farmakokinetiku niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenpropumona i metformina. Istodobna primjena pioglitazona sa sulfonilurejama čini se da ne utječe na farmakokinetiku sulfonilureje. Ispitivanja u čovjeka sugeriraju da nema indukcije glavnih inducibilnih citokroma P450, 1A, 2C8/9 i 3A4. *In vitro*

ispitivanja pokazala su da nema inhibicije niti jedne podvrste citokroma P450. Ne očekuju se interakcije s tvarima koje ti enzimi metaboliziraju, npr. oralnim kontraceptivima, ciklosporinom, blokatorima kalcijevih kanala i inhibitorima reduktaze HMGCoA.

Zabilježeno je da istodobna primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) rezultira trostrukim povećanjem AUC-a pioglitazona. Budući da postoji mogućnost povećanja nuspojava povezanih s dozom, možda bude potrebno sniziti dozu pioglitazona kod istodobne primjene gemfibrozila. Preporučuje se pažljivo praćenje kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4). Zabilježeno je da istodobna primjena pioglitazona s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) rezultira smanjenjem AUC-a pioglitazona za 54%. Dozu pioglitazona možda će trebati povisiti kad se istodobno primjenjuje rifampicin. Preporučuje se pažljivo praćenje kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka u ljudi da bi se mogla utvrditi sigurnost pioglitazona tijekom trudnoće. Ograničenje fetalnog rasta bilo je očigledno u ispitivanjima pioglitazona na životinjama. To se moglo pripisati djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećanje inzulinske rezistencije koje nastaje tijekom trudnoće i tako smanjuje raspoloživost metaboličkih supstrata za fetalni rast. Važnost takvog mehanizma u ljudi nije jasna pa se pioglitazon ne smije primjenjivati u trudnoći.

### Dojenje

Pokazalo se da je pioglitazon prisutan u mlijeku štakorica tijekom laktacije. Nije poznato izlučuje li se pioglitazon u majčino mlijeko pa se stoga pioglitazon ne smije primjenjivati u dojilja.

### Plodnost

U ispitivanjima utjecaja na plodnost u životinja nije bilo učinaka na kopulaciju, impregnaciju i indeks plodnosti.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Actos ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnici koji osjete poremećaj vida moraju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave koje su bile zabilježene češće (> 0,5%) nego uz placebo ili kao izolirani slučaj u bolesnika koji su primali pioglitazon u dvostruko slijepim ispitivanjima navedene su niže prema MedDRA pojmovima, klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je navedena kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj klasi organskih sustava nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj incidenciji te sve manjoj ozbiljnosti.

Nuspojava	Učestalost nuspojava pioglitazona prema režimu liječenja				
	Monoterapija	Kombinacija			
		s metforminom	sa sulfonilurejom	s metforminom i sulfonilurejom	s inzulinom
<b>Infekcije i infestacije</b>					
infekcije gornjih dišnih puteva	često	često	često	često	često
bronhitis					često
sinusitis	manje često	manje često	manje često	manje često	manje često
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>					
karcinom mokraćnog mjehura	manje često	manje često	manje često	manje često	manje često
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>					
anemija		često			
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>					
preosjetljivost i alergijske reakcije <sup>1</sup>	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>					
hipoglikemija			manje često	vrlo često	često
pojačan apetit			manje često		
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>					
hipoesteziya	često	često	često	često	često
glavobolja		često	manje često		
omaglica			često		
nesanica	manje često	manje često	manje često	manje često	manje često
<b>Poremećaji oka</b>					
poremećaj vida <sup>2</sup>	često	često	manje često		
makularni edem	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>					
vertoglavica			manje često		
<b>Srčani poremećaji</b>					
zatajenje srca <sup>3</sup>					često
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>					
dispneja					često



Nuspojava	Učestalost nuspojava pioglitazona prema režimu liječenja				
	Monoterapija	Kombinacija			
		s metforminom	sa sulfonilurejom	s metforminom i sulfonilurejom	s inzulinom
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>					
nadutost		manje često	često		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>					
znojenje			manje često		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>					
prijelom kosti <sup>4</sup>	često	često	često	često	često
artralgija		često		često	često
križobolja					često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					
hematurija		često			
glikozurija			manje često		
proteinurija			manje često		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>					
erektilna disfunkcija		često			
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>					
edem <sup>5</sup>					vrlo često
umor			manje često		
<b>Pretrage</b>					
povećana tjelesna težina <sup>6</sup>	često	često	često	često	često
povišena kreatin fosfokinaza u krvi				često	
povišena laktična dehidrogenaza			manje često		
povišena alanin aminotransferaza <sup>7</sup>	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato

#### Opis odabranih nuspojava

<sup>1</sup> Nakon stavljanja lijeka na tržište, kod bolesnika koji su liječeni pioglitazonom prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti. Ove reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i urtikariju.

<sup>2</sup> Poremećaj vida zabilježen je uglavnom rano tijekom liječenja i povezan s promjenama glukoze u krvi zbog privremene promjene u turgoru i indeksu loma leće kakav se vidi i kod druge hipoglikemijske terapije.

<sup>3</sup> U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, incidencija prijavljenih zatajenja srca uz liječenje pioglitazonom bila je podjednaka onoj u skupinama koje su primale placebo, metformin ili sulfonilureju, ali povišena kad se pioglitazon primjenjivao u kombiniranoj terapiji s inzulinom. U ispitivanju ishoda u bolesnika s postojećom teškom makrovaskularnom bolešću, incidencija ozbiljnog zatajenja srca bila je 1,6% viša uz pioglitazon nego uz placebo kad se pioglitazon dodao terapiji koja je uključivala inzulin. Međutim, to nije dovelo do povećanja smrtnosti u ovom ispitivanju. U ovom ispitivanju, u bolesnika koji su primali pioglitazon i inzulin zabilježen je veći postotak bolesnika sa zatajenjem srca u skupini bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina u odnosu na one mlađe od 65 godina (9,7% u odnosu na 4,0%). U bolesnika na inzulinu bez pioglitazona, incidencija srčanog zatajenja srca bila je 8,2% kod osoba u dobi  $\geq 65$  godina, u odnosu na 4,0% u bolesnika mlađih od 65 godina. Zatajenje srca uz primjenu pioglitazona zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet, i bilo je češće kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi.

<sup>4</sup> Provedena je analiza objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojavama u randomiziranim, usporednim lijekom kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima u više od 8100 bolesnika u skupinama liječenima pioglitazonom i 7400 bolesnika u skupinama liječenima usporednim lijekom u trajanju do 3,5 godine. Viša stopa prijeloma bila je primijećena u žena koje su uzimale pioglitazon (2,6%) nego usporedni lijek (1,7%). Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) u odnosu na usporedni lijek (1,5%). U PROactive ispitivanju u trajanju od 3,5 godine, 44/870 (5,1%) bolesnica liječenih pioglitazonom doživjelo je prijelom u usporedbi s 23/905 (2,5%) bolesnica liječenih usporednim lijekom. Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,7%) u odnosu na one liječene usporednim lijekom (2,1%). Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su prijelomi kostiju i kod muških i kod ženskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

<sup>5</sup> Edem je bio zabilježen u 6–9% bolesnika liječenih pioglitazonom tijekom jedne godine u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stope edema u skupinama koje su primale usporedni lijek (sulfonilureju, metformin) iznosile su 2–5%. Zabilježeni slučajevi edema bili su općenito blagi do umjereni i obično nisu zahtijevali prekid liječenja.

<sup>6</sup> U ispitivanjima kontroliranim aktivnim usporednim lijekom, prosječno povećanje tjelesne težine tijekom monoterapije pioglitazonom iznosilo je 2–3 kg tijekom jedne godine. To je slično onome opaženom u skupini koja je primala sulfonilureju kao aktivni usporedni lijek. Dodavanje pioglitazona metforminu u kombiniranim ispitivanjima rezultiralo je prosječnim povećanjem tjelesne težine tijekom jedne godine za 1,5 kg, a dodavanje pioglitazona sulfonilureji za 2,8 kg. U skupinama koje su primale usporedni lijek, dodavanje sulfonilureje metforminu rezultiralo je prosječnim povećanjem tjelesne težine za 1,3 kg, a dodavanje metformina sulfonilureji smanjenjem tjelesne težine za 1,0 kg.

<sup>7</sup> U kliničkim ispitivanjima pioglitazona, incidencija povišenja ALT-a za više od tri puta iznad gornje granice normale bila je jednaka onoj uz placebo, ali manja od one opažene u skupinama koje su kao usporedni lijek primale metformin ili sulfonilureju. Prosječne razine jetrenih enzima smanjivale su se s liječenjem pioglitazonom. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je rijetkih slučajeva povišenih jetrenih enzima i poremećaja funkcije jetre. Premda je smrtni ishod zabilježen u vrlo rijetkim slučajevima, uzročno-posljedični odnos nije ustanovljen.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici uzimali pioglitazon u dozama koje su bile više od najviše preporučene doze od 45 mg na dan. Najviša zabilježena doza od 120 mg na dan tijekom četiri dana, a potom od 180 mg na dan tijekom sedam dana nije bila povezana ni sa kakvim simptomima.

Hipoglikemija može nastati u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom. U slučaju predoziranja treba primijeniti simptomatske i opće suportivne mjere.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti; Oralni lijekovi za snižavanje glukoze u krvi, osim inzulina;  
ATK oznaka: A10BG03.

Učinci pioglitazona mogu biti posredovani smanjenjem inzulinske rezistencije. Pioglitazon vjerojatno djeluje putem aktivacije posebnih receptora u jezgri (receptor gama aktiviran peroksizomskim proliferatorom – PPAR gama), što u životinja dovodi do povećane osjetljivosti jetre, masnog tkiva i skeletnih mišića na inzulin. Pokazalo se da liječenje pioglitazonom smanjuje proizvodnju glukoze u jetri i povećava periferno uklanjanje glukoze u slučaju inzulinske rezistencije.

Poboljšava se kontrola glikemije natašte i nakon obroka u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Poboljšana kontrola glikemije povezana je sa smanjenjem koncentracije inzulina u plazmi kako natašte, tako i nakon obroka. Kliničko ispitivanje pioglitazona u usporedbi s monoterapijom gliklazidom bilo je produljeno na dvije godine kako bi se procijenilo vrijeme do prestanka odgovora na terapiju (definirano kao nastanak  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  nakon prvih šest mjeseci terapije). Kaplan-Meierovom analizom pokazalo se da je vrijeme do prestanka odgovora na terapiju u bolesnika liječenih gliklazidom kraće nego kod liječenja pioglitazonom. Nakon dvije godine, kontrola glikemije (definirana kao  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) bila je održana u 69% bolesnika liječenih pioglitazonom u odnosu na 50% bolesnika koji su uzimali gliklazid. U ispitivanju kombinirane terapije u trajanju od dvije godine u kojem se pioglitazon uspoređivao s gliklazidom kad se dodavao metforminu, kontrola glikemije mjerena kao prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost  $HbA_{1c}$  bila je slična u obje terapijske skupine nakon jedne godine. Postotak pogoršanja  $HbA_{1c}$  tijekom druge godine bio je manji uz pioglitazon nego uz gliklazid.

U placebom kontroliranom ispitivanju, bolesnici s neodgovarajućom kontrolom glikemije usprkos tromjesečnog razdoblja optimizacije inzulina bili su randomizacijom raspodijeljeni u skupinu koja je primala pioglitazon odnosno skupinu koja je primala placebo tijekom 12 mjeseci. Bolesnici koji su primali pioglitazon imali su prosječno smanjenje  $HbA_{1c}$  za 0,45% u usporedbi s onima koji su nastavili primati samo inzulin, a u skupini koja je liječena pioglitazonom smanjena je doza inzulina.

Analiza HOMA pokazuje da pioglitazon poboljšava funkciju beta stanica, kao i da povećava osjetljivost na inzulin. Dvogodišnja klinička ispitivanja pokazala su trajnost ovog učinka.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine, pioglitazon je dosljedno pokazivao statistički značajno sniženje omjera albumina i kreatinina u usporedbi s početnim omjerom.

Učinak pioglitazona (monoterapija dozom od 45 mg naspram placebo) ispitivao se u malom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Pioglitazon je bio povezan sa značajnim povećanjem tjelesne težine. Visceralno masno tkivo bilo je značajno smanjeno, dok se masa izvanabdominalnog masnog tkiva povećala. Slične promjene u raspodjeli masnog tkiva u tijelu uz pioglitazon praćene su poboljšanom inzulinskom osjetljivošću. U većini kliničkih ispitivanja primijećeno je sniženje ukupnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u plazmi te povišenje razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, uz mala ali ne i klinički značajna povišenja razine LDL-kolesterola.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do dvije godine, pioglitazon je snizio ukupne trigliceride u plazmi i slobodne masne kiseline te povišio razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, metforminom i gliklazidom. Pioglitazon nije uzrokovao statistički značajna povišenja razine LDL-kolesterola u usporedbi s placebom, dok su smanjenja opažena uz metformin i gliklazid. U jednom ispitivanju u

trajanju od 20 tjedana, osim što je smanjio trigliceride natašte, pioglitazon je smanjio postprandijalnu hipertrigliceridemiju tako što je utjecao kako na apsorbirane trigliceride, tako i na one sintetizirane u jetri. Ti su učinci bili neovisni o učincima pioglitazona na glikemiju i statistički značajno različiti u odnosu na glibenklamid.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, 5238 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom teškom makrovaskularnom bolešću bilo je randomizacijom raspodijeljeno u skupinu koja je primala pioglitazon i onu koja je primala placebo uz postojeću antidijabetičku i kardiovaskularnu terapiju u trajanju do 3,5 godine. Prosječna dob ispitivane populacije bila je 62 godine; prosječno trajanje šećerne bolesti bilo je 9,5 godina. Približno je jedna trećina bolesnika primala inzulin u kombinaciji s metforminom i/ili sulfonilurejom. Da bi bili pogodni za ispitivanje, bolesnici su morali imati jedno ili više od sljedećeg: infarkt miokarda, moždani udar, perkutanu srčanu intervenciju ili prenosnicu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, bolest koronarnih arterija ili opstruktivnu bolest perifernih arterija. Gotovo je polovica bolesnika prethodno imala infarkt miokarda i približno ih je 20% imalo moždani udar. Približno je polovica ispitivane populacije zadovoljila najmanje dva kriterija uključenja u pogledu kardiovaskularne povijesti bolesti. Gotovo su svi bolesnici (95%) primali kardiovaskularne lijekove (beta blokatore, ACE inhibitore, antagoniste angiotenzina II, blokatore kalcijevih kanala, nitrata, diuretike, aspirin, statine, fibrate).

Iako ispitivanje nije uspjelo u pogledu kompozitnog primarnog ishoda, koji je obuhvaćao smrtnost svih uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar, akutni koronarni sindrom, veća amputacija noge, koronarna revaskularizacija i revaskularizacija noge, rezultati pokazuju da primjena pioglitazona nije nosila dugoročne kardiovaskularne rizike. Međutim, incidencija edema, povećanja tjelesne težine i zatajenja srca bila je povišena. Nije bilo primijećeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Actos u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa šećernom bolešću tipa 2. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, pioglitazon se brzo apsorbira, a vršne koncentracije neizmijenjenog pioglitazona u plazmi obično se postižu 2 sata nakon primjene. Proporcionalno povišenje koncentracije u plazmi bilo je primijećeno kod doza od 2 mg do 60 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4–7 dana doziranja. Ponovljene doze ne rezultiraju nakupljanjem lijeka ili metabolita. Na apsorpciju ne utječe uzimanje hrane. Apsolutna bioraspoloživost veća je od 80%.

### Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije u ljudi je 0,25 l/kg.

Pioglitazon i svi djelatni metaboliti opsežno se vežu za proteine plazme (> 99%).

### Biotransformacija

Pioglitazon se opsežno metabolizira u jetri hidrosilacijom alifatskih metilenskih skupina. To se pretežno događa putem citokroma P450 2C8, iako i drugi izoenzimi mogu biti uključeni u manjem stupnju. Tri od šest identificiranih metabolita su aktivni (M-II, M-III i M-IV). Kad se uzmu u obzir aktivnost, koncentracije i vezanje za proteine, pioglitazon i metabolit M-III jednako pridonose djelotvornosti. Na temelju toga, doprinos M-IV djelotvornosti približno je trostruko veći od doprinosa pioglitazona, dok je relativna djelotvornost M-II minimalna.

*In vitro* ispitivanja nisu dokazala da pioglitazon inhibira ijedan podtip citokroma P450. Nema indukcije glavnih inducibilnih izoenzima P450 1A, 2C8/9 i 3A4 u čovjeka.

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važnih učinaka niti na farmakokinetiku niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenpropimona i metformina. Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) povećava, a s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) snižava koncentracije pioglitazona u plazmi (vidjeti dio 4.5).

### Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog pioglitazona u čovjeka, označeni lijek većim se dijelom otkrio u stolici (55%) i u manjoj mjeri u mokraći (45%). U životinja se samo mala količina neizmijenjenog pioglitazona može otkriti u mokraći ili izmetu. Prosječni poluvijek eliminacije neizmijenjenog pioglitazona iz plazme u čovjeka iznosi 5 do 6 sati, a za njegove djelatne metabolite ukupno 16 do 23 sata.

### Stariji bolesnici

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi od 65 ili više godina slična je onoj u mladih osoba.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije pioglitazona i njegovih metabolita u plazmi niže su od onih opaženih u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, ali oralni klirens prekursora je sličan. Stoga je koncentracija slobodnog (nevezanog) pioglitazona neizmijenjena.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Ukupna koncentracija pioglitazona u plazmi nije izmijenjena, ali je volumen raspodjele povećan. Intrinzički klirens stoga je smanjen, povezan s većim udjelom nevezanog pioglitazona.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U toksikološkim ispitivanjima nakon ponavljanja doziranja u miševa, štakora, pasa i majmuna dosljedno su primijećeni povećanje volumena plazme hemodilucijom, anemija i reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Osim toga, primijećeno je povećano odlaganje i infiltracija masti. Ovi su nalazi bili primijećeni u svih vrsta pri koncentracijama u plazmi koje su bile  $\leq 4$  puta veće od kliničke izloženosti. U ispitivanjima pioglitazona na životinjama opaženo je i usporenje fetalnog rasta. To se pripisalo djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećane inzulinske rezistencije tijekom trudnoće, čime se smanjila raspoloživost metaboličkih supstrata za fetalni rast.

Pioglitazon nije pokazao genotoksično djelovanje u sveobuhvatnom nizu testova genotoksičnosti *in vivo* i *in vitro*. Povećana incidencija hiperplazije (mužjaci i ženke) i tumora (mužjaci) epitela mokraćnog mjehura primijećena je u štakora liječenih pioglitazonom u razdoblju do 2 godine.

Stvaranje i prisutnost kamenaca u mokraćnom sustavu s posljedičnom nadraženošću i hiperplazijom postavila se kao temeljni mehanizam opaženog tumorogenog odgovora u mužjaka štakora. Ispitivanjem u trajanju od 24 mjeseca u mužjaka štakora pokazalo se da primjena pioglitazona rezultira povećanom incidencijom hiperplastičkih promjena u mokraćnom mjehuru. Zakiseljavanje prehranom značajno je smanjilo incidenciju, ali nije i spriječilo nastanak tumora. Prisutnost mikrokristala pogoršala je hiperplastički odgovor, ali nije se smatrala primarnim uzrokom hiperplastičnih promjena. Važnost ovih tumorogenih nalaza u mužjaka štakora za ljude ne može se isključiti.

U miševa nije bilo tumorogenog odgovora, bez obzira na spol životinja. Hiperplazija mokraćnog mjehura nije opažena u pasa i majmuna liječenih pioglitazonom u trajanju do 12 mjeseci.

Na životinjskom modelu obiteljske adenomatozne polipoze, liječenje s dva druga tiazolidindiona povećala je brojnost tumora u debelom crijevu. Važnost ovog nalaza nije poznata.

Procjena rizika za okoliš:

Ne očekuje se utjecaj na okoliš tijekom kliničke primjene pioglitazona.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Karmelozakalcij  
Hiproloza  
Laktoza hidrat  
Magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri, pakiranja od 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 i 196 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Danska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/150/001  
EU/1/00/150/002  
EU/1/00/150/003  
EU/1/00/150/004  
EU/1/00/150/005  
EU/1/00/150/006  
EU/1/00/150/007

EU/1/00/150/008  
EU/1/00/150/009  
EU/1/00/150/010  
EU/1/00/150/011  
EU/1/00/150/012  
EU/1/00/150/013  
EU/1/00/150/014  
EU/1/00/150/015  
EU/1/00/150/016  
EU/1/00/150/017  
EU/1/00/150/018  
EU/1/00/150/019  
EU/1/00/150/020  
EU/1/00/150/021  
EU/1/00/150/022  
EU/1/00/150/023  
EU/1/00/150/024  
EU/1/00/150/025  
EU/1/00/150/026  
EU/1/00/150/027  
EU/1/00/150/028  
EU/1/00/150/029  
EU/1/00/150/030

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13/10/2000  
Datum posljednje obnove: 31/08/2010

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će edukacijski paket namijenjen svim liječnicima koji očekuju da će propisivati/primjenjivati pioglitazon. Prije distribucije vodiča za propisivanje lijeka u svakoj zemlji Članici, nositelj odobrenja dogovorio je sadržaj i oblik edukacijskog materijala, zajedno s komunikacijskim planom, s nacionalnim nadležnim tijelom.

- Svrha ovog edukacijskog paketa jest povisiti svijest o važnosti utvrđenih rizika od karcinoma mokraćnog mjehura i zatajenja srca te opće preporuke namijenjene optimizaciji raspona koristi u odnosu na rizik na razini bolesnika.
- Edukacijski paket za liječnike treba sadržavati: Sažetak opisa svojstava lijeka, Uputu o lijeku i Vodič za propisivanje lijeka.

Vodič za propisivanje lijeka naglašava sljedeće:

- Kriterije za odabir bolesnika uključujući to da se pioglitazon ne smije primjenjivati kao prva linija terapije i naglašavajući potrebu za redovitim provjerama koristi od liječenja.
- Rizik od karcinoma mokraćnog mjehura i odgovarajuće savjete o smanjivanju rizika.
- Rizik od zatajenja srca i odgovarajuće savjete o smanjivanju rizika.
- Oprez kod primjene u starijih s obzirom na rizike povezane s dobi (osobito karcinom mokraćnog mjehura, prijelome i zatajenje srca).

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Actos 15 mg tablete

pioglitazon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije, vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
30 tableta  
50 tableta  
56 tableta  
84 tableta  
90 tableta  
98 tableta  
112 tableta  
196 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Danska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/150/007 14 tableta  
EU/1/00/150/001 28 tableta  
EU/1/00/150/016 30 tableta  
EU/1/00/150/002 50 tableta  
EU/1/00/150/009 56 tableta  
EU/1/00/150/017 84 tableta  
EU/1/00/150/018 90 tableta  
EU/1/00/150/003 98 tableta  
EU/1/00/150/025 112 tableta  
EU/1/00/150/026 196 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Actos 15 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Actos 30 mg tablete

pioglitazon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije, vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
30 tableta  
50 tableta  
56 tableta  
84 tableta  
90 tableta  
98 tableta  
112 tableta  
196 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Danska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/150/008 14 tableta  
EU/1/00/150/004 28 tableta  
EU/1/00/150/019 30 tableta  
EU/1/00/150/005 50 tableta  
EU/1/00/150/010 56 tableta  
EU/1/00/150/020 84 tableta  
EU/1/00/150/021 90 tableta  
EU/1/00/150/006 98 tableta  
EU/1/00/150/027 112 tableta  
EU/1/00/150/028 196 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Actos 30 mg



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Actos 45 mg tablete

pioglitazon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 45 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije, vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
30 tableta  
50 tableta  
56 tableta  
84 tableta  
90 tableta  
98 tableta  
112 tableta  
196 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Danska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/150/011 14 tableta  
EU/1/00/150/012 28 tableta  
EU/1/00/150/022 30 tableta  
EU/1/00/150/013 50 tableta  
EU/1/00/150/014 56 tableta  
EU/1/00/150/023 84 tableta  
EU/1/00/150/024 90 tableta  
EU/1/00/150/015 98 tableta  
EU/1/00/150/029 112 tableta  
EU/1/00/150/030 196 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Actos 45 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Actos 15 mg tablete

pioglitazon

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda (logo)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO (ZA PAKIRANJA S KALENDAROM)**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Actos 30 mg tablete

pioglitazon

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda (logo)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO (ZA PAKIRANJA S KALENDAROM)**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Actos 45 mg tablete

pioglitazon

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda (logo)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO (ZA PAKIRANJA S KALENDAROM)**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

**Actos 15 mg tablete**

**Actos 30 mg tablete**

**Actos 45 mg tablete**

pioglitazon

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Actos i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Actos
3. Kako uzimati Actos
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Actos
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Actos i za što se koristi**

Actos sadrži pioglitazon. To je antidijabetički lijek koji se primjenjuje za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (neovisne o inzulinu) kod odraslih, kad metformin nije pogodan ili nije imao odgovarajuće djelovanje. Ovaj tip šećerne bolesti obično se razvija u odrasloj dobi.

Actos pridonosi kontroli razine šećera u krvi kad imate šećernu bolest tipa 2, tako što pomaže Vašem tijelu da bolje iskoristi inzulin koji proizvodi. Liječnik će provjeriti djelovanje lijeka Actos 3 do 6 mjeseci nakon što ga počnete uzimati.

Actos se može primjenjivati sam u bolesnika koji ne mogu uzimati metformin, a kod kojih se liječenjem dijetom i tjelovježbom nije uspjela postići kontrola šećera u krvi, ili se može dodati drugim lijekovima (kao što su metformin, sulfonilureja ili inzulin) koji nisu uspjeli osigurati dostatnu kontrolu šećera u krvi.

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Actos**

#### **Nemojte uzimati Actos**

- ako ste alergični na pioglitazon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate zatajenje srca ili ste prije imali zatajenje srca.
- ako imate bolest jetre.
- ako imate dijabetičku ketoacidozu (komplikacija šećerne bolesti koja uzrokuje nagli gubitak na tjelesnoj težini, mučninu i povraćanje).
- ako imate ili ste imali karcinom mokraćnog mjehura.
- ako imate krv u mokraći, a niste proveli odgovarajuće pretrage.

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Actos (pogledajte također dio 4.)

- ako zadržavate vodu (nakupljanje tekućine) ili imate tegobe s zatajivanjem srca, osobito ako ste stariji od 75 godina. Također, morate reći liječniku ukoliko uzimate protuupalne lijekove jer oni također mogu uzrokovati zadržavanje tekućine i oticanje.
- ako imate posebnu vrstu dijabetičke očne bolesti koja se zove makularni edem (oteknuće na stražnjoj strani oka).
- ako imate ciste na jajnicima (sindrom policističnih jajnika). Kad uzimate Actos, možete ponovno imati ovulaciju pa mogućnost trudnoće može biti povećana. Ako se to odnosi na Vas, koristite odgovarajuću kontracepciju kako biste izbjegli mogućnost neplanirane trudnoće.
- ako imate tegobe s jetrom ili srcem. Prije nego što počnete uzimati Actos uzet će Vam uzorak krvi da bi se provjerilo kako radi Vaša jetra. Ta će se pretraga ponavljati u redovitim razmacima. U nekih bolesnika koji su dugo imali šećernu bolest tipa 2 i srčanu bolest ili su preboljeli moždani udar a liječili su se lijekom Actos i inzulinom došlo je do zatajenja srca. Ako razvijete znakove zatajenja srca kao što su neuobičajeni nedostatak zraka, brzo povećanje tjelesne težine ili lokalizirana nateknuća (edemi), čim prije obavijestite o tome svog liječnika.

Ako uzimate Actos s drugim lijekovima za šećernu bolest, veća je vjerojatnost da Vam šećer u krvi padne ispod normalne razine (hipoglikemija).

Može Vam se pogoršati i krvna slika (anemija).

Prijelomi kostiju

U bolesnika, naročito u žena koje uzimaju pioglitazon primijećen je povećan broj prijeloma kostiju. Liječnik koji Vas liječi zbog šećerne bolesti to će uzeti u obzir.

## **Djeca i adolescenti**

Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

## **Drugi lijekovi i Actos**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti neke druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Za vrijeme liječenja lijekom Actos obično možete nastaviti uzimati druge lijekove. Međutim, određeni lijekovi mogu utjecati na količinu šećera u Vašoj krvi, osobito sljedeći:

- gemfibrozil (primjenjuje se za sniženje kolesterola)
- rifampicin (primjenjuje se za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija)

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate te lijekove. Provjerit će Vam šećer u krvi i nakon toga možda promijeniti dozu lijeka Actos.

## **Actos s hranom i pićem**

Tablete možete uzimati s hranom ili bez nje. Tablete trebate progutati uz čašu vode.

## **Trudnoća i dojenje**

Obavijestite svog liječnika:

- ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću.
- ako dojite ili planirate dobiti svoje dijete.

Liječnik će Vam savjetovati da prestanete uzimati lijek.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali budite oprezni ako osjetite promjene vida.

## **Actos sadrži laktozu hidrat**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego što uzmete Actos.



### **3. Kako uzimati Actos**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena početna doza je jedna tableta od 15 mg ili od 30 mg pioglitazona jedanput na dan. Vaš liječnik može povećati dozu do maksimalno 45 mg jedanput na dan. Liječnik će Vam reći koju dozu da uzimate.

Ako imate dojam da je učinak lijeka Actos preslab, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Kad se Actos uzima zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti (kao što su inzulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid) liječnik će Vam reći trebate li te lijekove uzimati u manjim dozama.

Liječnik će tražiti da za vrijeme liječenja lijekom Actos povremeno napravite krvne pretrage, da bi se provjerilo radi li Vaša jetra normalno.

Ako se pridržavate posebne dijete za šećernu bolest, trebate nastaviti s dijetom dok uzimate Actos.

Trebate provjeravati tjelesnu težinu u redovitim vremenskim razmacima. Ako Vam se tjelesna težina poveća, obavijestite o tome Vašeg liječnika.

#### **Ako uzmete više Actos tableta nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete previše tableta ili ako neka druga osoba ili dijete uzmu Vaš lijek, odmah o tome obavijestite liječnika ili ljekarnika. Može doći do sniženja šećera u krvi ispod normalne razine, no razina šećera u krvi može se povisiti uzimanjem šećera. Preporučuje se da sa sobom nosite kockice šećera, slatkiše, kekse ili slatki voćni sok.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Actos**

Uzimajte Actos svaki dan, onako kako je propisano. Međutim, ako propustite uzeti dozu, jednostavno uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

#### **Ako prestanete uzimati Actos**

Da bi Actos ispravno djelovao, treba ga uzimati svaki dan. Ako prestanete uzimati Actos, šećer u krvi Vam se može povisiti. Razgovarajte s liječnikom prije nego što prestanete s ovim liječenjem.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Konkretno, bolesnici su razvili sljedeće ozbiljne nuspojave:

U bolesnika koji su uzimali Actos u kombinaciji s inzulinom često (može se pojaviti u do 1 na 10 osoba) se razvilo zatajenje srca. Simptomi su neuobičajen nedostatak zraka, brzo povećanje tjelesne težine ili lokalizirano oticanje (edemi). Ako primijetite neki od ovih znakova, osobito ako ste stariji od 65 godina, odmah potražite liječnički savjet.

Karcinom mokraćnog mjehura manje je često (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba) nastao u bolesnika koji uzimaju Actos. Znakovi i simptomi uključuju krv u mokraći, bol pri mokrenju i iznenadnu potreba za mokrenjem. Ako osjetite neki od ovih simptoma, čim prije razgovarajte o tome s Vašim liječnikom.

Lokalizirano oteknuće (edemi) također su vrlo često (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba) nastajali u bolesnika koji su uzimali Actos u kombinaciji s inzulinom. Ako primijetite ovu nuspojavu, čim prije razgovarajte s Vašim liječnikom.

Prijelomi kostiju su često prijavljivani (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba) u žena koje su uzimale Actos, a također su prijavljivani i u muškaraca (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) koji su uzimali Actos. Ako razvijete ovu nuspojavu, čim prije razgovarajte s Vašim liječnikom.

U bolesnika koji uzimaju Actos zabilježen je i zamagljen vid zbog oticanja (ili tekućine) stražnje strane oka (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Ako prvi put osjetite ovaj simptom, čim prije razgovarajte s Vašim liječnikom. Ako ste već prije imali zamagljen vid i taj se simptom pogoršava, čim prije razgovarajte sa svojim liječnikom.

Kod bolesnika koji su uzimali Actos prijavljene su alergijske reakcije (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, uključujući koprivnjaču i oticanje lica, usana, jezika ili grla što može uzrokovati teškoće s disanjem ili gutanjem, prestanite s uzimanjem lijeka i obratite se svom liječniku što je moguće prije.

Ostale nuspojave koje su osjetili neki bolesnici koji uzimaju Actos su:

često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija dišnih puteva
- poremećen vid
- povećanje tjelesne težine
- utrnulost

manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- upala sinusa (sinusitis)
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- povišenje vrijednosti jetrenih enzima
- alergijske reakcije

Druge nuspojave koje su neki bolesnici osjetili kod uzimanja lijeka Actos s drugim antidijabetičkim lijekovima su:

vrlo često (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba)

- snižen šećer u krvi (hipoglikemija)

često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- omaglica
- bol u zglobovima
- impotencija
- križobolja
- nedostatak zraka
- malo sniženje broja crvenih krvnih stanica
- nadutost

manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- šećer u mokraći, proteini u mokraći
- povišenje enzima
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- znojenje
- umor

- pojačan apetit

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Actos**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Actos sadrži**

- **Djelatna tvar** Actosa je pioglitazon.  
Jedna tableta lijeka Actos od 15 mg sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).  
Jedna tableta lijeka Actos od 30 mg sadrži 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).  
Jedna tableta lijeka Actos od 45 mg sadrži 45 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida).
- **Drugi sastojci** su laktoza hidrat, hiproloza, karmelozakalcij i magnezijev stearat. Pogledajte dio 2 „Actos sadrži laktozu hidrat“.

### **Kako Actos izgleda i sadržaj pakiranja**

- Actos 15 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, konveksne s oznakom '15' na jednoj strani i 'ACTOS' na drugoj strani.
- Actos 30 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, plosnate s oznakom '30' na jednoj strani i 'ACTOS' na drugoj strani.
- Actos 45 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, plosnate s oznakom '45' na jednoj strani i 'ACTOS' na drugoj strani.

Tablete se isporučuju u blisterima s 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 ili 196 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, DK-2630 Taastrup, Danska

#### **Proizvođač**

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
takeda-belgium@takeda.com

**България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

**Česká republika**

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

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 11 11

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
medinfo@takeda.de

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726817280

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Takeda France  
Tél: +33 1 46 25 16 16

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
vistor@vistor.is

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
takeda-belgium@takeda.com

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Takeda Italia S.p.A  
Tel: +39 06 502601

**Nederland**

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

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
infonorge@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43(0)800 20 80 50

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Takeda Italia S.p.A  
Tel: + 39 06 502601

**Κύπρος**

Takeda Pharma A/S  
Τηλ: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 6 7 364000

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@takeda.com

**United Kingdom**

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

**Ova uputa je zadnji puta odobrena u**

**Drugi izvori informacija**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranicama Europske agencije za lijekove.

#### **DODATAK IV**

### **ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za glimepirid / pioglitazonklorid, metformin / pioglitazon, pioglitazon, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Informacije o lijeku (dijelovi 4.4 i 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka) već navode podatke o rezultatima kliničkih ispitivanja koji su pokazali povećani rizik prijeloma samo u žena. Međutim, epidemiološki podaci iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju povećani rizik prijeloma i u muških i u ženskih bolesnika, te se savjetuje oprez bolesnicima pri dugotrajnom liječenju. Stoga se preporučuje upotpuniti informacije o lijeku svih lijekova koji sadrže pioglitazon kako bi u odgovarajućim dijelovima SPC-a i upute o lijeku točno oslikavali iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za glimepirid / pioglitazonklorid, metformin / pioglitazon, pioglitazon, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatne tvari glimepirid / pioglitazonklorid, metformin / pioglitazon, pioglitazon ostaje nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.