

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Actos δισκία των 15 mg  
Actos δισκία των 30 mg  
Actos δισκία των 45 mg

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Actos δισκία των 15 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

### *Έκδοχο με γνωστή δράση:*

Κάθε δισκίο περιέχει 92,87 mg λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Actos δισκία των 30 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

### *Έκδοχο με γνωστή δράση:*

Κάθε δισκίο περιέχει 76,34 mg λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Actos δισκία των 45 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 45 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

### *Έκδοχο με γνωστή δράση:*

Κάθε δισκίο περιέχει 114,51 mg λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

### Actos δισκία των 15 mg

Τα δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, σφαιρικά, κυρτά με εντυπωμένο τον αριθμό '15' στη μια πλευρά και 'ACTOS' στην άλλη πλευρά του δισκίου.

### Actos δισκία των 30 mg

Τα δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, σφαιρικά, επίπεδα με εντυπωμένο τον αριθμό '30' στη μια πλευρά και 'ACTOS' στην άλλη πλευρά του δισκίου.

### Actos δισκία των 45 mg

Τα δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, σφαιρικά, επίπεδα με εντυπωμένο τον αριθμό '45' στη μια πλευρά και 'ACTOS' στην άλλη πλευρά του δισκίου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πιογλιταζόνη ενδείκνυται ως δεύτερης ή τρίτης γραμμής θεραπεία του τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη όπως περιγράφεται πιο κάτω:

#### ως μονοθεραπεία

- σε ενήλικες ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση για τους οποίους δεν συνιστάται η χορήγηση μετφορμίνης λόγω αντενδείξεων ή μη-ανοχής.

#### ως διπλή από του στόματος θεραπεία σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη, σε ενήλικες ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- σουλφονουλουρία, μόνο σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είναι ανεκτή η μετφορμίνη ή σε ασθενείς που η χορήγηση της μετφορμίνης αντενδείκνυται, με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μονοθεραπείας με σουλφονουλουρία

#### ως τριπλή από του στόματος θεραπεία σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία, σε ενήλικες ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη διπλή από του στόματος θεραπευτική αγωγή.
- Επιπρόσθετα, η πιογλιταζόνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στους οποίους δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητικός γλυκαιμικός έλεγχος με ινσουλίνη και στους οποίους η μετφορμίνη κρίνεται ακατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή δυσανεξίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

3 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη, οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμούνται, για να αξιολογείται η επάρκεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. μείωση της HbA<sub>1c</sub>). Σε ασθενείς χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση, η πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Λαμβάνοντας υπόψη τους δυνητικούς κινδύνους της παρατεταμένης θεραπείας, οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να επιβεβαιώνουν σε μεταγενέστερες επισκέψεις ρουτίνας ότι η ευεργετική δράση της πιογλιταζόνης διατηρείται (βλέπε εδάφιο 4.4).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Η αγωγή με πιογλιταζόνη μπορεί να ξεκινά σε δόσεις των 15 mg ή 30 mg, μία φορά ημερησίως. Η χορηγούμενη δόση μπορεί να αυξάνεται έως 45 mg, λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως.

Στη συνδυασμένη αγωγή με ινσουλίνη, η ήδη χορηγούμενη δόση ινσουλίνης μπορεί να συνεχισθεί και μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν υπογλυκαιμία, η δόση της ινσουλίνης θα πρέπει να μειωθεί.

### Ειδικός πληθυσμός

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2). Οι ιατροί θα πρέπει να αρχίσουν την αγωγή με τη χαμηλότερη δυνατή δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία, ιδιαίτερα όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη (βλέπε παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια).

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης > 4 ml/min) (βλέπε παράγραφο 5.2). Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Η πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Actos σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πιογλιταζόνης λαμβάνονται από του στόματος μία φορά ημερησίως, με ή χωρίς φαγητό. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Η πιογλιταζόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA βαθμού I έως IV)
- ηπατική ανεπάρκεια
- διαβητική κετοξέωση
- ενεργό καρκίνο ουροδόχου κύστης ή ιστορικό καρκίνου ουροδόχου κύστης
- μη διερευνημένη μακροσκοπική αιματουρία

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Η πιογλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά την θεραπεία ασθενών που έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. προγενέστερο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή συμπτωματική στεφανιαία νόσο ή οι ηλικιωμένοι), οι γιατροί θα πρέπει να αρχίσουν με τη χαμηλότερη δυνατή δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους ή οίδημα, ειδικά εκείνοι με μειωμένη καρδιακή λειτουργία. Περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί, μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης, όταν αυτή χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους ή οίδημα όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ινσουλίνη. Επειδή η ινσουλίνη και η πιογλιταζόνη έχουν και οι δύο συσχετισθεί με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος. Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικού οιδήματος και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρήση πιογλιταζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2. Η αγωγή με πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας.

Μελέτη έκβασης των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων της πιογλιταζόνης πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας κάτω των 75 ετών και με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο. Πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) προστέθηκε στην υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιοαγγειακή θεραπεία, διάρκειας το πολύ 3,5 έτη. Η μελέτη αυτή έδειξε αύξηση των περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας, κάτι το οποίο δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας στη μελέτη αυτή.

## Ηλικιωμένοι

Η χρήση συνδυασμού με ινσουλίνη πρέπει να εξεταστεί με προσοχή στους ηλικιωμένους λόγω του αυξανόμενου κινδύνου σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας.

Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους λόγω ηλικίας (ειδικότερα καρκίνος ουροδόχου κύστης, κατάγματα και καρδιακή ανεπάρκεια), η ισορροπία των οφελών και των κινδύνων πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής στους ηλικιωμένους.

## Καρκίνος ουροδόχου κύστης

Σε μετα-ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, αναφέρθηκαν πιο συχνά περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης στην ομάδα ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη (19 περιπτώσεις από 12.506 ασθενείς, 0,15%) έναντι της ομάδας ελέγχου (7 περιπτώσεις από 10.212 ασθενείς, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, P = 0,029). Μετά την εξαίρεση των ασθενών, στους οποίους η έκθεση στο φάρμακο ήταν μικρότερη από ένα έτος κατά το χρόνο της διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, υπήρχαν 7 περιπτώσεις (0,06%) στην ομάδα της πιογλιταζόνης και 2 περιπτώσεις (0,02%) στην ομάδα ελέγχου. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν, επίσης, υποδείξει μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με πιογλιταζόνη, παρόλο που δεν αναγνωρίστηκε από όλες τις μελέτες στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστης πρέπει να αξιολογηθούν πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη (οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, την έκθεση σε κάποιο επαγγελματικό παράγοντα ή παράγοντα χημειοθεραπείας π.χ. κυκλοφωσφαμίδια ή αγωγή με ακτινοβολία στην πυελική περιοχή). Οποιαδήποτε μακροσκοπική αιματουρία πρέπει να διερευνηθεί πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν, να ζητήσουν άμεσα τη βοήθεια του ιατρού τους εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής παρουσιάσουν μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επείγουσα ανάγκη ούρησης.

## Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας, από την εμπειρία κατά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (βλέπε παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στους ασθενείς υπό αγωγή με πιογλιταζόνη. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη σε όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που παρουσιάζουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALT > 2,5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού) ή σε ασθενείς με ενδείξεις ηπατικής πάθησης.

Μετά την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε περιοδικά χρονικά διαστήματα, με βάση την κλινική εκτίμηση. Εάν τα επίπεδα της ALT βρεθούν τριπλάσια του ανώτερου φυσιολογικού, κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, οι τιμές αυτές θα πρέπει να επανεξετασθούν άμεσα. Εάν οι μετρήσεις της ALT παραμένουν 3-πλάσιες του ανώτερου φυσιολογικού, η αγωγή με πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα ενδεχόμενης ηπατικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της μη-ερμηνεύσιμης ναυτίας, εμέτου, κοιλιακού άλγους, κόπωσης, ανορεξίας και/ή σκουρόχρωμων ούρων, θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετρήσεις των ηπατικών ενζύμων. Η απόφαση, σχετικά με την συνέχιση της αγωγής με πιογλιταζόνη στο συγκεκριμένο ασθενή, θα πρέπει να καθοδηγείται από τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Εάν εμφανισθεί ίκτερος, η χορήγηση του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος θα πρέπει να διακόπτεται.

### Αύξηση σωματικού βάρους

Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκαν ενδείξεις δόσο-εξαρτώμενης αύξησης βάρους, κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται σε συσσώρευση λίπους και σε μερικές περιπτώσεις να σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Σε κάποιες περιπτώσεις η αύξηση βάρους μπορεί να είναι σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας, επομένως το σωματικό βάρος των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Ο έλεγχος της διατροφής αποτελεί μέρος της θεραπείας του διαβήτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να ακολουθούν αυστηρά μία διατροφή ελεγχόμενων θερμίδων.

### Αιματολογία

Μία μικρή ελάττωση της αιμοσφαιρίνης (σχετική μείωση-4%) και του αιματοκρίτη (σχετική μείωση-4,1%) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, λόγω αιμοαραιώσεως. Παρόμοιες μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 3 - 4% και του αιματοκρίτη 3,6 - 4,1%) και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς υπό αγωγή με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 1 - 2% και του αιματοκρίτη 1 - 3,2%), στις συγκριτικές κλινικές μελέτες με την αγωγή με πιογλιταζόνη.

### Υπογλυκαιμία

Ως συνέπεια της αυξανόμενης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, οι ασθενείς οι οποίοι είναι σε από του στόματος θεραπεία διπλού ή τριπλού συνδυασμού μαζί με μια σουλφονουλουρία ή διπλή θεραπεία με ινσουλίνη και λαμβάνουν πιογλιταζόνη ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης δόσο-εξαρτώμενης υπογλυκαιμίας και έτσι να καταστεί αναγκαία η μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας ή της ινσουλίνης.

### Οφθαλμικές διαταραχές

Μετά τη κυκλοφορία του προϊόντος, αναφορές νέων ή επιδείνωσης προηγούμενων περιστατικών διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με ελάττωση της οπτικής οξύτητας, έχουν παρατηρηθεί με τη χορήγηση θειαζολιδινεδιονών, συμπεριλαμβανομένης της πιογλιταζόνης. Αρκετοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν έχει επιβεβαιωθεί συσχέτιση της πιογλιταζόνης και της εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας αλλά οι ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την ενδεχόμενη εμφάνιση οιδήματος της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς που αναφέρουν διαταραχές στην οπτική οξύτητα και επομένως συνιστάται ειδική οφθαλμολογική εξέταση.

### Άλλες

Σε συγκεντρωτική ανάλυση των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικών με κατάγματα, σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές τυφλές κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν πάνω από 8100 γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7400 γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν άλλες θεραπείες, συνολικής διάρκειας έως και 3,5 έτη, παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση καταγμάτων.

Κατάγματα παρατηρήθηκαν σε 2,6% των γυναικών που έλαβαν πιογλιταζόνη έναντι 1,7% των γυναικών που έλαβαν συγκριτικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%).

Η επίπτωση των καταγμάτων υπολογίστηκε ότι ήταν 1,9 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη σε γυναίκες υπό αγωγή με πιογλιταζόνη και 1,1 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη σε γυναίκες υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Ο παρατηρηθείς επιπλέον κίνδυνος καταγμάτων για τις γυναίκες, σε αυτό το σύνολο δεδομένων της πιογλιταζόνης, είναι επομένως 0,8 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη.

Στην καρδιαγγειακή μελέτη κινδύνου PROactive που διήρκεσε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 (5,1%; 1.0 κάταγμα ανά 100 άνθρωπο/έτη) υπό αγωγή με πιογλιταζόνη ανέφεραν κατάγματα, ενώ 23 γυναίκες ασθενείς ανέφεραν κατάγματα από ένα σύνολο 905 (2,5%; 0,5 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη) υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε καμία

αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%).

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει παρόμοια αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και σε άνδρες και σε γυναίκες.

Ο κίνδυνος καταγμάτων πρέπει να εκτιμάται κατά τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών με πιογλιταζόνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Ως συνέπεια της ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης, η θεραπεία με πιογλιταζόνη σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να επιφέρει επανάληψη της ωορρηξίας. Αυτές οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε κίνδυνο ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ενδεχόμενη εγκυμοσύνη και εάν η ασθενής επιθυμεί εγκυμοσύνη ή εάν είναι έγκυος, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η πιογλιταζόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη) του κυτοχρώματος P450 2C8. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η προσαρμογή της δόσης της πιογλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι αλλαγές στην θεραπεία του διαβήτη θα πρέπει να εξετάζονται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα δισκία Actos περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη, επομένως δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές όπως η δυσανεξία της γαλακτόζης, η ανεπάρκεια της λακτάσης ή η δυσασπορόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοζίνης, της βαρφαρίνης, της φαινοπροκουμόνης και της μετορμίνης. Η συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με σουλφονουριές δεν φαίνεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σουλφονουρίας. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι δεν παρατηρείται επαγωγή του κύριου επαγωγίμου κυτοχρώματος P450, 1A, 2C8/9 και 3A4. Οι *in vitro* μελέτες δεν έχουν παρουσιάσει καμία ένδειξη αναστολής οποιουδήποτε υποτύπου του κυτοχρώματος P450. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες που μεταβολίζονται από τα ένζυμα αυτά, όπως π.χ. από του στόματος αντισυλληπτικά, κυκλοσπορίνη, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και αναστολείς της HMGCoA ρεδοουκτάσης.

Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιβροζίλη (ένα αναστολέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι έχει σαν αποτέλεσμα την 3πλάσια αύξηση της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με γεμφιβροζίλη, ίσως είναι αναγκαία, η μείωση στη δόση της πιογλιταζόνης επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο μιας δοσο-εξαρτώμενης αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλέπε παράγραφο 4.4). Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι επιφέρει μια μείωση κατά 54% της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, ίσως είναι αναγκαία, η αύξηση της δόσης της πιογλιταζόνης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για ασφαλή χορήγηση της πιογλιταζόνης σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου παρατηρήθηκε στις μελέτες χορήγησης της πιογλιταζόνης στα πειραματόζωα. Το σύμβαμα αυτό οφείλεται στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναιμίας καθώς και της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμο για την ανάπτυξη του εμβρύου. Η σημασία αυτού

του μηχανισμού στους ανθρώπους δεν έχει εξακριβωθεί και επομένως, η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση.

#### Θηλασμός

Έχει αποδειχθεί ότι η πιογλιταζόνη ανιχνεύεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η πιογλιταζόνη αποβάλλεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Επομένως, η πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

#### Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας σε ζώα δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρι, στη γονιμοποίηση ή στο δείκτη γονιμότητας.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Actos δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο οι ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική διαταραχή πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν, σε μεγαλύτερο βαθμό (> 0,5%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo) και σε μεμονωμένες αναφορές, σε ασθενείς που έλαβαν πιογλιταζόνη στις διπλές-τυφλές μελέτες, δίδονται παρακάτω, σύμφωνα με τους προτεινόμενους όρους κατά MedDRA, ανά οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες εμφάνισης αναφέρονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σε φθίνουσα σειρά συχνότητας εμφάνισης και στη συνέχεια σε φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της πιογλιταζόνης ανά θεραπευτική αγωγή				
	Μono-θεραπεία	Συνδυασμός			
		με μεθορμίνη	με σουλφονουλουρία	με μεθορμίνη και σουλφονουλουρία	με ινσουλίνη
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>					
λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
βρογχίτιδα					συχνή
παραρρινοκολπίτιδα	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή



Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της πιογλιταζόνης ανά θεραπευτική αγωγή				
	Μono-θεραπεία	Συνδυασμός			
		με μετοφορμίνη	με σουλφονουλουρία	με μετοφορμίνη και σουλφονουλουρία	με ινσουλίνη
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)</b>					
καρκίνος ουροδόχου κύστης	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>					
αναιμία		συχνή			
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>					
υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις <sup>1</sup>	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>					
υπογλυκαιμία			όχι συχνή	πολύ συχνή	συχνή
όρεξη αυξημένη			όχι συχνή		
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>					
υπαισθησία	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
κεφαλαλγία		συχνή	όχι συχνή		
ζάλη			συχνή		
αϋπνία	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή	όχι συχνή
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>					
οπτική διαταραχή <sup>2</sup>	συχνή	συχνή	όχι συχνή		
οίδημα της ωχράς κηλίδας	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>					
ίλιγγος			όχι συχνή		
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>					
καρδιακή ανεπάρκεια <sup>3</sup>					συχνή

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της πιολιταζόνης ανά θεραπευτική αγωγή				
	Μono-θεραπεία	Συνδυασμός			
		με μετοφορμίνη	με σουλφονουλουρία	με μετοφορμίνη και σουλφονουλουρία	με ινσουλίνη
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>					
δύσπνοια					συχνή
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>					
μετεωρισμός		όχι συχνή	συχνή		
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>					
εφίδρωση			όχι συχνή		
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>					
κάταγμα οστού <sup>4</sup>	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
αρθραλγία		συχνή		συχνή	συχνή
οσφυαλγία					συχνή
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>					
αιματουρία		συχνή			
γλυκοζουρία			όχι συχνή		
πρωτεϊνουρία			όχι συχνή		
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>					
στυτική δυσλειτουργία		συχνή			
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>					
Οίδημα <sup>5</sup>					πολύ συχνή
κόπωση			όχι συχνή		
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>					
σωματικό βάρος αυξημένο <sup>6</sup>	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή	συχνή
κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη				συχνή	
γαλακτική			όχι συχνή		

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της πιογλιταζόνης ανά θεραπευτική αγωγή				
	Μονο-θεραπεία	Συνδυασμός			
		με μετοφορμίνη	με σουλφονουλουρία	με μετοφορμίνη και σουλφονουλουρία	με ινσουλίνη
αφυδρογονάση αυξημένη					
αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη <sup>7</sup>	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

<sup>1</sup> Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε πιογλιταζόνη. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

<sup>2</sup> Οπτική διαταραχή έχει αναφερθεί κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συσχετίζεται με μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, λόγω προσωρινής διόγκωσης και μεταβολής στο δείκτη διάθλασης των οπτικών φακών, όπως έχει επίσης παρατηρηθεί και με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες.

<sup>3</sup> Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το ποσοστό εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας με τη χορήγηση της πιογλιταζόνης, ήταν παρόμοιο με το αντίστοιχο ποσοστό στις ομάδες ασθενών με χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo), μετοφορμίνης και σουλφονουλουρίας, αυξήθηκε όμως όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία με ινσουλίνη. Σε μια μελέτη έκβασης, ασθενών με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο, η συχνότητα σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 1,6% υψηλότερη με πιογλιταζόνη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο (placebo), όταν αυτά προστέθηκαν σε θεραπεία που περιελάμβανε ινσουλίνη. Εντούτοις, αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας σε αυτήν τη μελέτη. Σε αυτήν τη μελέτη με ασθενείς που ελάμβαναν πιογλιταζόνη και ινσουλίνη, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών, σε σύγκριση με ό,τι στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (9,7% έναντι 4,0%). Στους ασθενείς υπό ινσουλίνη χωρίς πιογλιταζόνη, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 8,2% στους ασθενείς  $\geq 65$  ετών σε σύγκριση με 4,0% στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μετά τη κυκλοφορία της πιογλιταζόνης, έχουν παρατηρηθεί αναφορές καρδιακής ανεπάρκειας, και είναι πιο συχνές όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.

<sup>4</sup> Συγκεντρωτική ανάλυση διεξήχθη στις αναφερθέντες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με κατάγματα, από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές τυφλές μελέτες που περιλάμβαναν πάνω από 8100 ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7400 ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο, συνολικής διάρκειας θεραπείας έως και 3.5 έτη. Υψηλότερη συχνότητα καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (2,6%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,7%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1.3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%). Στην καρδιαγγειακή μελέτη κινδύνου PROactive που διήρκεσε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 υπό αγωγή με πιογλιταζόνη (5.1%) ανέφεραν κατάγματα, ενώ 23 γυναίκες ασθενείς ανέφεραν κατάγματα από ένα σύνολο 905 υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο (2,5%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί οστικά κατάγματα και σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>5</sup> Οίδημα έχει αναφερθεί σε ποσοστό 6 - 9% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πιογλιταζόνη, περισσότερο από ένα έτος σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Τα ποσοστά εμφάνισης οιδήματος για τις συγκριτικές ομάδες (της σουλφονυλουρίας και της μετφορμίνης) ήταν 2 - 5%. Οι αναφορές εμφάνισης οιδήματος ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν απαιτούσαν τη διακοπή της αγωγής.

<sup>6</sup> Σε κλινικές μελέτες συγκριτικές με άλλες δραστικές ουσίες, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους, στην αγωγή της μονοθεραπείας με πιογλιταζόνη ήταν 2-3 kg σε διάρκεια ενός έτους. Παρόμοια αύξηση έχει παρατηρηθεί στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν σουλφονυλουρία στην αντίστοιχη συγκριτική μελέτη. Στις μελέτες συνδυασμένης αγωγής της πιογλιταζόνης παρατηρήθηκε στην αγωγή με μετφορμίνη μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους σε διάρκεια ενός έτους κατά 1,5 kg και με μία σουλφονυλουρία κατά 2,8 kg. Στις συγκριτικές ομάδες ασθενών παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,3 g με τη προσθήκη μίας σουλφονυλουρίας σε ασθενείς υπό μετφορμίνη και μία μέση μείωση του σωματικού βάρους κατά 1,0 kg με τη προσθήκη μετφορμίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με μία σουλφονυλουρία.

<sup>7</sup> Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη, η συχνότητα εμφάνισης αυξημένων μετρήσεων ALT, τρεις φορές άνω του ανώτερου φυσιολογικού, ήταν παρόμοια με τη συχνότητα των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο (placebo) αλλά μικρότερη από τη συχνότητα στη συγκριτική ομάδα των ασθενών υπό αγωγή με μετφορμίνη ή με σουλφονυλουρία. Η μέση τιμή των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων ήταν μειωμένη στην ομάδα ασθενών υπό αγωγή με πιογλιταζόνη. Σπάνιες περιπτώσεις αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αν και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις η μοιραία έκβαση έχει παρατηρηθεί, η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει διευκρινισθεί.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες ορισμένοι ασθενείς έλαβαν δόσεις πιογλιταζόνης υψηλότερες από την ανώτερη συνιστώμενη δόση των 45 mg ημερησίως. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση, η οποία έχει αναφερθεί και ήταν 120 mg/ημερησίως για τέσσερις ημέρες και κατόπιν 180 mg/ημερησίως για επτά ημέρες, δεν έχει συσχετισθεί με οποιοδήποτε ανεπιθύμητο σύμβαμα.

Υπογλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί στη συνδυασμένη χορήγηση με σουλφονυλουρίες ή ινσουλίνη. Συμπτωματική αντιμετώπιση και γενικά υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στο διαβήτη, για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, εκτός ινσουλίνης, κωδικός ATC: A10BG03.

Οι δράσεις της πιογλιταζόνης εμφανίζονται μέσω της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η πιογλιταζόνη φάνηκε ότι δρα μέσω της ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων (ενεργοποιημένος γάμμα υποδοχέας του πολλαπλασιαστή της περοξειζόμης), η οποία οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία των κυττάρων του ήπατος, του λιπώδους ιστού και του μυοσκελετικού συστήματος, σύμφωνα με τις μελέτες των πειραματόζωνων. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη έχει δειχθεί

ότι μειώνει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης και αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος, σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά, βελτιώνεται σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίζεται με μία μείωση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης στο πλάσμα, σε κατάσταση νηστείας και μετά από τη λήψη γεύματος. Μια κλινική μελέτη της πιογλιταζόνης έναντι της γλικλαζίδης σε μονοθεραπεία, έλαβε παράταση στα δύο έτη, με σκοπό την αξιολόγηση του χρόνου αποτυχίας στη ρύθμιση του διαβήτη (σαν αποτυχία στη ρύθμιση ορίζεται η εμφάνιση τιμής  $HbA_{1c} \geq 8.0\%$  μετά από έξι μήνες θεραπευτικής αγωγής). Η ανάλυση Kaplan-Meier έδειξε ότι εμφανίστηκε αποτυχία στη ρύθμιση του διαβήτη σε συντομότερο χρονικό διάστημα κατά τη μονοθεραπεία με γλικλαζίδη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πιογλιταζόνη. Μετά τα δύο έτη, η γλυκαιμική ρύθμιση (οριζόμενη ως  $HbA_{1c} < 8.0\%$ ) διατηρήθηκε στο 69% των ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη συγκριτικά με το 50% των ασθενών που έλαβαν γλικλαζίδη. Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 2 ετών, συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής πιογλιταζόνης με προσθήκη μετφορμίνης έναντι γλικλαζίδης με προσθήκη μετφορμίνης, η γλυκαιμική ρύθμιση, υπολογιζόμενη ως η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της  $HbA_{1c}$ , ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, μετά από ένα έτος θεραπείας. Το ποσοστό επιδείνωσης της  $HbA_{1c}$  κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους ήταν μικρότερο στην ομάδα της πιογλιταζόνης συγκριτικά με την ομάδα της γλικλαζίδης.

Σε μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), ασθενείς που παρά την τρίμηνη περίοδο βελτιστοποίησης της αγωγής με ινσουλίνη είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) για 12 μήνες. Οι ασθενείς λαμβάνοντας πιογλιταζόνη είχαν μια μέση μείωση  $HbA_{1c}$  0,45% έναντι εκείνων που συνέχισαν να λαμβάνουν μόνο ινσουλίνη, καθώς επίσης και μείωση της δόσης της ινσουλίνης στην ομάδα που λάμβανε πιογλιταζόνη.

Η ανάλυση HOMA δείχνει ότι η πιογλιταζόνη βελτιώνει τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων καθώς και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Κλινικές μελέτες διάρκειας δύο ετών έδειξαν τη διατήρηση αυτών των επιδράσεων.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας ενός έτους, η πιογλιταζόνη έδειξε σταθερή μείωση, στατιστικά σημαντική, του κλάσματος αλβουμίνης/κρεατινίνης συγκριτικά με την αρχική τιμή.

Η επίδραση της πιογλιταζόνης (45 mg σε μονοθεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου-placebo) μελετήθηκε σε μία μικρή μελέτη διάρκειας 18-εβδομάδων, σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη. Η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών. Η εναπόθεση λίπους στη σπλαχνική περιοχή μειώθηκε σημαντικά ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της εναπόθεσης λίπους στην υποδόρια (εξω-κοιλιακή) περιοχή. Παρόμοιες μεταβολές στην κατανομή λίπους σώματος από την πιογλιταζόνη, συνοδεύονται με ενίσχυση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί ελαττωμένα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυξημένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), με μικρές, αλλά όχι κλινικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας δύο ετών, η πιογλιταζόνη μείωσε τα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων, στο πλάσμα και αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), τη μετφορμίνη ή τη γλικλαζίδη. Η πιογλιταζόνη δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), ενώ μειώσεις παρατηρήθηκαν με τη μετφορμίνη και τη γλικλαζίδη. Σε μελέτη, διάρκειας 20-εβδομάδων, στην οποία μειώθηκαν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, η πιογλιταζόνη μείωσε και την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία, επιδρώντας στην απορρόφηση και στην ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα της επίδρασης της πιογλιταζόνης στη γλυκαιμία και διέφεραν στατιστικά σημαντικά, από τα αντίστοιχα της γλιβενκλαμίδης.

Στην PROactive, μια κλινική μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, 5238 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε

πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) στην ήδη υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιαγγειακή θεραπεία διάρκειας το πολύ 3,5 έτη. Ο πληθυσμός της μελέτης είχε μέσο όρο ηλικίας τα 62 έτη. Ο μέσος όρος διάρκειας του διαβήτη ήταν 9,5 έτη. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών ελάμβαναν ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετοφομίνη και/ή σουλφονουλουρία. Για να εισαχθούν οι ασθενείς στη μελέτη θα έπρεπε να είχαν υποβληθεί/ ή υποστεί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, διαδερμική καρδιακή παρέμβαση ή στεφανιαίο αρτηριακό παρακαμπτήριο μόσχευμα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στεφανιαία αρτηριακή νόσο ή περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν ένα προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και περίπου 20% είχαν υποστεί εγκεφαλικό. Περίπου ο μισός πληθυσμός της μελέτης είχε τουλάχιστον δύο από τα καρδιαγγειακά κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (95%) ελάμβαναν φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα για καρδιαγγειακή νόσο (βήτα αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, διουρητικά, ασπιρίνη, στατίνες, φιμπράτες).

Παρόλο που η μελέτη απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο, το οποίο περιλάμβανε το σύνολο των παρακάτω, θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σοβαρό ακρωτηριασμό κάτω άκρων, επαναγγείωση στεφανιαίων και επαναγγείωση των κάτω άκρων, τα αποτελέσματα της όμως αποδεικνύουν ότι η χρήση της πιογλιταζόνης δε σχετίζεται με καρδιαγγειακές μακροπρόθεσμες ανησυχίες. Παρόλα αυτά οι επιπτώσεις του οιδήματος, της αύξησης βάρους και της καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκαν. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακή ανεπάρκεια.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Actos σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η πιογλιταζόνη απορροφάται ταχύτατα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της αμετάβλητης πιογλιταζόνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγησή της. Ανάλογες αυξήσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν με δόσεις εύρους 2 - 60 mg. Κατάσταση σταθερής συγκέντρωσης επιτυγχάνεται μετά από 4-7 ημέρες χορήγησης. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ουσίας ή των μεταβολιτών της. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 80%.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής έχει εκτιμηθεί ότι είναι 0,25 l/kg στους ανθρώπους.

Η πιογλιταζόνη καθώς και οι δραστικοί μεταβολίτες αυτής δεσμεύονται ευρέως από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%).

### Βιομετασχηματισμός

Η πιογλιταζόνη υπόκειται σε σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό μέσω υδροξυλίωσης των αλειφατικών μεθυλενικών ομάδων αυτής. Αυτό γίνεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450, 2C8, όμως και πολλαπλοί άλλοι ισότυποι ίσως εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Τρεις από τους έξι γνωστούς μεταβολίτες είναι δραστικοί (M-II, M-III, και M-IV). Λαμβανομένης υπόψη της δραστικότητας, της συγκέντρωσης πλάσματος και της πρωτεϊνικής τους δέσμευσης, η πιογλιταζόνη και ο μεταβολίτης αυτής M-III συνεισφέρουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα. Βάση των ίδιων μετρήσεων, ο μεταβολίτης M-IV επιφέρει τριπλάσια αποτελεσματικότητα από αυτή της πιογλιταζόνης, ενώ η σχετική αποτελεσματικότητα του μεταβολίτη M-II είναι ελάχιστη.

Σε *in vitro* μελέτες δεν έχει σημειωθεί καμία ένδειξη ότι η πιογλιταζόνη αναστέλλει οποιοδήποτε υπότυπο του κυτοχρώματος P450. Στον άνθρωπο, δεν υπάρχει επαγωγή των κύριων επαγωγίμων ισοενζύμων του P450, 1A, 2C8/9 και 3A4.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της φαινοπροκουμόνης και της μετφορμίνης. Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 2C8) ή με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι αυξάνει ή μειώνει, αντίστοιχα, τη συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Αποβολή

Η ραδιοσημασμένη πιογλιταζόνη μετά την από του στόματος χορήγησή της στον άνθρωπο, ανιχνεύθηκε στα κόπρανα (σε ποσοστό 55%) και σε μικρότερη ποσότητα στα ούρα (σε ποσοστό 45%). Στα πειραματόζωα, μόνο μια μικρή ποσότητα αμετάβλητης πιογλιταζόνης ανιχνεύθηκε στα ούρα ή στα κόπρανα. Στον άνθρωπο, η μέση ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα της μη μεταβολισμένης πιογλιταζόνης είναι 5 έως 6 ώρες και για όλους τους ενεργούς μεταβολίτες 16 έως 23 ώρες.

### Ηλικιωμένοι

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σταθερής κατάστασης είναι παρόμοιες στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών όπως και στους νεότερους ασθενείς.

### Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πιογλιταζόνης και των μεταβολιτών της είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά με παρόμοια κάθαρση της μητρικής ουσίας, μετά την από του στόματος χορήγηση. Επομένως, η συγκέντρωση ελεύθερης (μη δεσμευμένης) πιογλιταζόνης παραμένει αμετάβλητη.

### Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η συνολική συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα παραμένει αμετάβλητη αλλά με αυξημένο όγκο κατανομής. Επομένως, μειώνεται η ενδογενής κάθαρση, συνοδευόμενη με μεγαλύτερο μη δεσμευμένο κλάσμα πιογλιταζόνης.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε τοξικολογικές μελέτες, αύξηση του όγκου κατανομής πλάσματος με αιμοαραίωση, αναιμία και αναστρέψιμη έκκεντρη καρδιακή υπερτροφία ήταν σταθερά εμφανής μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους, κύνες και πιθήκους. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκαν αυξημένη εναπόθεση λίπους και λιπώδης διήθηση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν στα πειραματόζωα σε συγκεντρώσεις πλάσματος  $\leq 4$  φορές της κλινικής έκθεσης. Στις μελέτες πειραματόζωων με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας καθώς και της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη η οποία εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα του μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμη για την ανάπτυξη του εμβρύου.

Η πιογλιταζόνη στερείται δυνητικής γονιδιακής τοξικότητας στο σύνολο των *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών γονιδιακής τοξικότητας. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας (σε άρρνες και σε θήλειες) και όγκων (σε άρρνες) του επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως παρατηρήθηκε σε αρουραίους μετά από χορήγηση πιογλιταζόνης για χρονικό διάστημα έως 2 έτη.

Ο σχηματισμός και η παρουσία ουρόλιθων με συνεπακόλουθη φλεγμονή και υπερπλασία θεωρήθηκαν δεδομένα σε μηχανιστική βάση για την παρατηρηθείσα ανάπτυξη όγκων σε άρρενα αρουραίο. Μια μηχανιστική μελέτη 24 μηνών σε άρρενες αρουραίους κατέδειξε ότι η χορήγηση πιογλιταζόνης οδήγησε σε αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης υπερπλαστικών αλλαγών στην κύστη. Η διαιτητική οξύνιση μείωσε σημαντικά, αλλά δεν ανέστειλε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Η παρουσία μικροκρυστάλλων επιδείνωσε τη υπερπλαστική απόκριση αλλά δεν θεωρήθηκε η αρχική αιτία των υπερπλαστικών αλλαγών. Η αιτιολογική συσχέτιση σε ανθρώπους ευρημάτων όγκων σε άρρενα αρουραίο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη όγκων σε ποντικούς και των δύο φύλων. Δεν παρατηρήθηκε υπερπλασία της ουροδόχου κύστεως σε κύνες ή πιθήκους μετά την αγωγή με πιογλιταζόνη για χρονικό διάστημα έως 12 μήνες.

Σε ένα μοντέλο πειραματόζωων με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με δύο άλλες θειαζολιδινεδιόνες προκάλεσε αύξηση της έκτασης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η αιτιολογική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν έχει εξακριβωθεί.

#### Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου(ΑΠΚ):

Καμία περιβαλλοντική επίδραση δεν αναμένεται από την κλινική χρήση της πιογλιταζόνης..

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Καρμελλόζη ασβεστιούχος  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Μαγνήσιο στεατικό

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αλουμίνιο/περιέκτης αλουμινίου (κυψέλες), σε συσκευασίες των 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 και 196 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.



## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13/10/2000  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31/08/2010

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο που θα απευθύνεται σε όλους τους ιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν Πιογλιταζόνη. Πριν από τη

διανομή του οδηγού συνταγογράφησης σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας έχει συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή, το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με ένα σχέδιο επικοινωνίας.

- Αυτό το εκπαιδευτικό πακέτο σκοπεύει να ενισχύσει τη συνειδητοποίηση των σημαντικών γνωστών κινδύνων του καρκίνου ουροδόχου κύστης και της καρδιακής ανεπάρκειας και των γενικών συστάσεων που προορίζονται για να βελτιστοποιήσουν τη διαφορά οφέλους-κινδύνου σε επίπεδο ασθενή.
- Το εκπαιδευτικό πακέτο του ιατρού θα περιλαμβάνει: Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης και έναν Οδηγό Συνταγογράφησης.

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης επισημαίνει τα κατωτέρω:

- Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών συμπεριλαμβανομένου ότι η Πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θεραπεία πρώτης γραμμής και να δίνει έμφαση στην ανάγκη για κανονικό επανέλεγχο του οφέλους της θεραπείας.
- Τον κίνδυνο καρκίνου ουροδόχου κύστης και σχετική συμβουλή ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και σχετική συμβουλή ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Προσοχή στη χρήση σε ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη τους σχετικούς με την ηλικία κινδύνους (ειδικότερα καρκίνο ουροδόχου κύστης, κατάγματα και καρδιακή ανεπάρκεια).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Actos 15 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Actos 15 mg



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Actos 30 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Actos 30 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Actos 45 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 45 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Actos 45 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Actos 15 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΓΙΑ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ)**

Δευ.  
Τρι.  
Τετ.  
Πέμ.  
Παρ.  
Σάβ.  
Κυρ.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Actos 30 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΓΙΑ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ)**

Δευ.  
Τρι.  
Τετ.  
Πέμ.  
Παρ.  
Σάβ.  
Κυρ.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Actos 45 mg δισκία

Πιογλιταζόνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΓΙΑ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ)**

Δευ.  
Τρι.  
Τετ.  
Πέμ.  
Παρ.  
Σάβ.  
Κυρ.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Actos δισκία των 15 mg

Actos δισκία των 30 mg

Actos δισκία των 45 mg

Πιογλιταζόνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Actos και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Actos
3. Πώς να πάρετε το Actos
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Actos
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Actos και ποια είναι η χρήση του**

Το Actos περιέχει πιογλιταζόνη. Αυτό είναι ένα αντι-διαβητικό φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία του τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενο) σακχαρώδη διαβήτη στους ενήλικες, όταν η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη ή έχει αποτύχει να δουλέψει ικανοποιητικά. Αυτός ο τύπος σακχαρώδη διαβήτη συνήθως εμφανίζεται σε ενήλικες ασθενείς.

Το Actos βοηθά στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματός σας, όταν πάσχετε από τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη, βοηθώντας το σώμα σας να χρησιμοποιήσει καλύτερα την ινσουλίνη που παράγει. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν το Actos λειτουργεί 3 έως 6 μήνες μετά από τότε που αρχίσατε να το παίρνετε.

Το Actos μπορεί να χορηγηθεί σε μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν μετφορμίνη και που η θεραπεία με διατροφή και άσκηση δεν πέτυχε να ρυθμίσει τη γλυκόζη του αίματος ή μπορεί να προστεθεί σε άλλες θεραπείες (όπως μετφορμίνη, σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη) που έχουν αποτύχει να παρέχουν ικανοποιητικό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Actos**

**Μην πάρετε το Actos**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πιογλιταζόνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν.
- εάν πάσχετε από ηπατική ασθένεια.
- εάν είχατε διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη που προκαλεί γρήγορη απώλεια βάρους, ναυτία ή εμετό).
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
- εάν έχετε αίμα στα ούρα σας που ο γιατρός σας δεν έχει ελέγξει.

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Actos (βλ. επίσης παράγραφο 4)

- εάν συγκρατείτε νερό (κατακράτηση υγρών) ή έχετε προβλήματα καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα εάν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία μπορεί επίσης να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και οίδημα, πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- εάν έχετε κάποια συγκεκριμένη διαβητική οπτική διαταραχή που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα στο πίσω τμήμα του ματιού).
- εάν έχετε κύστει στις ωοθήκες σας (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να μείνετε έγκυος επειδή μπορεί να έχετε ξανά ωορρηξία όταν παίρνετε το Actos. Εάν αυτό ισχύει για σας, χρησιμοποιείστε κατάλληλη αντισύλληψη για να αποφύγετε την πιθανότητα μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης.
- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι ή την καρδιά. Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Actos πρέπει να δώσετε δείγμα αίματος για να ελέγξετε τη λειτουργία του συκωτιού σας. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να επαναληφθεί κατά διαστήματα. Κάποιοι ασθενείς που έλαβαν Actos και ινσουλίνη και είχαν μακρύ ιστορικό τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη και καρδιοπάθεια ή προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια. Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε σημάδια καρδιακής ανεπάρκειας όπως ασυνήθιστη δύσπνοια ή γρήγορη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα).

Εάν παίρνετε το Actos μαζί με άλλα φάρμακα για το διαβήτη, είναι πολύ πιθανό το σάκχαρο στο αίμα σας να πέσει κάτω από το κανονικό επίπεδο (υπογλυκαιμία).

Μπορείτε επίσης να παρουσιάσετε μειωμένες τιμές στην εξέταση αίματος (αναιμία).

### **Σπασμένα οστά**

Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα στις γυναίκες που ελάμβαναν πιογλιταζόνη. Ο γιατρός θα λάβει αυτό το δεδομένο υπόψη του κατά την αγωγή του διαβήτη σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δε συνιστάται.

### **Άλλα φάρμακα και Actos**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Συνήθως, μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με άλλα φάρμακα, καθώς λαμβάνετε το Actos. Ωστόσο, ορισμένα φάρμακα είναι ιδιαίτερα πιθανό να επηρεάσουν την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας:

- γεμφιπροζίλη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων μολύνσεων)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Το σάκχαρο στο αίμα σας θα ελεγχθεί, και η δόση του Actos μπορεί να πρέπει να αλλαχτεί.

### **Το Actos με τροφές και ποτά**

Μπορείτε να πάρετε τα δισκία σας με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Να καταπίνετε τα δισκία μαζί με ένα ποτήρι νερό.

### **Κόηση και θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν

- είσθε, έχετε την υποψία ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.
- θηλάζετε, ή σχεδιάζετε να θηλάσετε το βρέφος σας.

Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει τη διακοπή λήψης του φαρμάκου αυτού.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Αυτό το φάρμακο δεν επιδρά στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών, αλλά προσέξτε εάν παρουσιάσετε μη φυσιολογική όραση.

### **Το Actos περιέχει λακτόζη μονοϋδρική**

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν πάρετε το Actos.

## **3. Πώς να πάρετε το Actos**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης αρχική δόση είναι ένα δισκίο πιογλιταζόνης των 15 mg ή των 30 mg το οποίο λαμβάνεται μία φορά (άπαξ) ημερησίως. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη δόση σε το μέγιστο 45 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας θα σας πει ποια δόση να πάρετε.

Εάν έχετε την εντύπωση πως η δράση του Actos είναι ιδιαίτερα αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό σας.

Όταν το Actos χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη (όπως ινσουλίνη, γλωροπροαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλικλαζίδη, τολβουταμίδη), ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να παίρνετε μικρότερη δόση από τα φάρμακά σας αυτά.

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις σε περιοδικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της αγωγής με Actos. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η κανονική ηπατική λειτουργία.

Εάν ακολουθείτε μία ειδική διαίτα για το διαβήτη, θα πρέπει να συνεχίσετε κανονικά αυτή τη διαίτά σας, κατά τη διάρκεια της αγωγής με Actos.

Θα πρέπει να ελέγχετε το σωματικό βάρος σας σε κανονικά χρονικά διαστήματα. Ενημερώστε το γιατρό σας, σε περίπτωση αύξησης του βάρους σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Actos από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος ή ένα παιδί λάβει το φάρμακό σας, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας, άμεσα. Το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να πέσει κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα και μπορεί να αυξηθεί με τη λήψη ζάχαρης. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μερικούς κύβους ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή σακχαρούχο χυμό φρούτων.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Actos**

Να παίρνετε το Actos, κάθε μέρα, όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας. Ωστόσο, εάν ξεχάσετε μια δόση, συνεχίστε κανονικά με την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Actos**

Το Actos πρέπει να χρησιμοποιείται καθημερινά για να δράσει αποτελεσματικά. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Actos, το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να ανέβει. Συζητήστε με το γιατρό σας πριν σταματήσετε αυτή τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς έχουν εκδηλώσει τις εξής σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει εκδηλωθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Actos σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Τα συμπτώματα είναι ασυνήθιστο λαχάνιασμα ή απότομη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα). Αν εκδηλώσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά αν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης έχει εκδηλωθεί όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στα 100 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Actos. Τα σημάδια και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίμα στα ούρα σας, πόνος κατά την ούρηση ή ξαφνική ανάγκη να ουρήσετε. Εάν εκδηλώσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν το γιατρό σας.

Τοπικό πρήξιμο (οίδημα) έχει επίσης εκδηλωθεί πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσει πάνω από 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Actos σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Σπασμένα κόκαλα έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στα 10 άτομα) σε γυναίκες ασθενείς που παίρνουν Actos και έχουν επίσης αναφερθεί σε άνδρες ασθενείς (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) που παίρνουν Actos. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Θολή όραση λόγω πρηξίματος (ή υγρού) στο πίσω μέρος του ματιού (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που παίρνουν Actos. Αν εκδηλώσετε αυτό το σύμπτωμα για πρώτη φορά, αναφέρετέ το το συντομότερο δυνατόν στο γιατρό σας. Επίσης, αν έχετε ήδη θολή όραση και το σύμπτωμα χειροτερεύσει, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) σε ασθενείς που παίρνουν Actos. Αν εκδηλώσετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, όπως κνίδωση και πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένους ασθενείς μετά τη χορήγηση Actos είναι:

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος
- ανώμαλη όραση
- αύξηση βάρους
- μούδιασμα

όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή των κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)

μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αύξηση στα ένζυμα του συκωτιού
- αλλεργικές αντιδράσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εκδηλωθεί σε ορισμένους ασθενείς όταν το Actos χορηγήθηκε με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι:

πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- αρθραλγία
- ανικανότητα
- οσφυαλγία
- λαχάνιασμα
- μικρή μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων
- μετεωρισμός

όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- σάκχαρο στα ούρα, πρωτεΐνες στα ούρα
- αύξηση στα ένζυμα
- αίσθηση ότι όλα γυρίζουν (ίλιγγος)
- εφίδρωση
- κόπωση
- αυξημένη όρεξη

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Actos**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης (blister) μετά τη συντομογραφία «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Actos**

- Η **δραστική ουσία** στο Actos είναι η πιογλιταζόνη.
- Κάθε δισκίο Actos 15 mg περιέχει 15 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).
- Κάθε δισκίο Actos 30 mg περιέχει 30 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).
- Κάθε δισκίο Actos 45 mg περιέχει 45 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική).
- Τα **άλλα συστατικά** είναι: λακτόζη μονοϋδρική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, καρμελλόζη ασβεστιούχος και μαγνήσιο στεατικό. Δείτε την παράγραφο 2 «Το Actos περιέχει λακτόζη μονοϋδρική».

### **Εμφάνιση του Actos και περιεχόμενο της συσκευασίας**

- Τα δισκία Actos 15 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, σφαιρικά, κυρτά δισκία με εντυπωμένο τον αριθμό '15' στη μια πλευρά και 'ACTOS' στην άλλη πλευρά του δισκίου.
- Τα δισκία Actos 30 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, σφαιρικά, επίπεδα δισκία με εντυπωμένο τον αριθμό '30' στη μια πλευρά και 'ACTOS' στην άλλη πλευρά του δισκίου.
- Τα δισκία Actos 45 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, σφαιρικά, επίπεδα δισκία με εντυπωμένο τον αριθμό '45' στη μια πλευρά και 'ACTOS' στην άλλη πλευρά του δισκίου.

Τα δισκία διατίθενται σε συσκευασίες, με περιέκτες αλουμινίου (κυψέλες), σε χάρτινα κουτιά των 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 ή 196 δισκίων ανά συσκευασία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

#### **Παραγωγός**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726817280

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**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 1 377 88 96

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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 7 364 000

**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**



## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την PSUR για τις γλιμεριπίδη / υδροχλωρική πιογλιταζόνη, μετορμίνη / πιογλιταζόνη, πιογλιταζόνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Οι πληροφορίες προϊόντος (Παράγραφοι 4.4 και 4.8 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος) περιλαμβάνουν ήδη πληροφορίες σχετικά με αποτελέσματα κλινικής δοκιμής τα οποία κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες μόνο. Ωστόσο, επιδημιολογικά δεδομένα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος δείχνουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και σε άνδρες και σε γυναίκες και συνιστάται προσοχή σε ασθενείς υπό μακροχρόνια αγωγή. Ως εκ τούτου συνιστάται η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν πιογλιταζόνη, ώστε να παρουσιάζουν με ακρίβεια την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την γλιμεριπίδη / υδροχλωρική πιογλιταζόνη, μετορμίνη / πιογλιταζόνη, πιογλιταζόνη η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) γλιμεριπίδη / υδροχλωρική πιογλιταζόνη, μετορμίνη / πιογλιταζόνη, πιογλιταζόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας.