

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paglitaz 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 88,83 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, med skrå kanter og præget med "15" på den ene side af tabletten (diameter 7,0 mm)

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pioglitazon er indiceret som andet- eller tredjevalgsbehandling af type 2-diabetes mellitus som beskrevet nedenfor:

som **monoterapi**:

- hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret via diæt og motion, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans.

som **oral kombinationsbehandling**, sammen med

- metformin hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin-monoterapi på trods af maksimalt tolereret metformindosis
- sulfonylurinstof hos voksne patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med sulfonylurinstof på trods af maksimalt tolereret sulfonylurinstofdosis; dog kun hos patienter, der udviser intolerans over for metformin, eller for hvem metformin er kontraindiceret

som **trippel oral kombinationsbehandling**, sammen med

- metformin og sulfonylurinstof hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af oral kombinationsbehandling med to præparater.
- Pioglitazon er også indiceret til kombinationsbehandling med insulin hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus, der har utilstrækkelig glykæmisk kontrol med insulin, og for hvem metformin er uhensigtsmæssig på grund af kontraindikationer eller intolerans (se pkt. 4.4).

Efter påbegyndelse af behandling med pioglitazon bør patienten monitoreres efter 3-6 måneder for at vurdere, om behandlingsresponsen er acceptabelt (f.eks. reduktion i HbA_{1c}). Hos patienter, der ikke udviser et acceptabelt respons, bør pioglitazon seponeres. I lyset af de potentielle risici ved

længerevarende behandling bør den ordinerende læge ved efterfølgende rutinemæssige kontroller bekræfte den kliniske fordel ved pioglitazon (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Pioglitazonbehandling kan initieres med 15 mg eller 30 mg én gang dagligt. Dosis kan øges gradvist op til 45 mg dagligt.

I kombination med insulin kan den aktuelle insulindosis fortsættes, efter pioglitazonbehandlingen er påbegyndt. Hvis patienten oplever hypoglykæmi, bør insulindosis reduceres.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Lægen bør starte behandlingen med den laveste dosis og øge dosis gradvist, særligt når pioglitazon anvendes i kombination med insulin (se pkt. 4.4 Ødemer og hjerteinsufficiens).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 4 ml/min) (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data fra dialysepatienter, og derfor bør pioglitazon ikke anvendes til denne patientkategori.

Patienter med nedsat leverfunktion

Pioglitazon bør ikke anvendes hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Pioglitazon sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Pioglitazon-tabletter indtages per os én gang dagligt alene eller i forbindelse med et måltid. Tabletterne skal tages med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Pioglitazon er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1
- hjerteinsufficiens eller hjerteinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse I til IV)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose
- blærecancer i anamnesen
- ikke udredt makroskopisk hæmaturi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødemer og hjertheinsufficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjertheinsufficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjertheinsufficiens (f.eks. tidligere hjertheinfarkt, symptomgivende koronararteriesygdom eller ældre patienter), bør lægen starte med den laveste dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtøgning og ødemer; dette gælder især patienter med nedsat kardiell arbejdskapacitet. Efter markedsføringen har der været spontant indrapporterede tilfælde af hjertheinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin, eller hvor pioglitazon har været anvendt hos patienter med hjertheinsufficiens i anamnesen. Patienterne bør observeres for tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtøgning og ødemer, når pioglitazon bruges i kombination med insulin. Da insulin og pioglitazon begge er associeret med væskeretention, kan samtidig indgift måske øge risikoen for ødemer. Efter markedsføringen er der også rapporteret om perifere ødemer og hjertesvigt hos patienter, der fik samtidig behandling med pioglitazon og non-steroid antiinflammatoriske lægemidler, inklusive selektive COX-2-hæmmere. Pioglitazon bør seponeres, hvis der opstår en forværring i kardiell status.

Et studie med pioglitazon med kardiiovaskulær endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev føjet til eksisterende antidiabetisk og kardiiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Dette studie viste et øget antal rapporter om hjertesvigt, men det førte ikke til en øget dødelighed i studiet.

Ældre

Kombinationsbehandling med insulin bør overvejes nøje hos ældre på grund af øget risiko for svær hjertheinsufficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærekræft, knoglebrud og hjertheinsufficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærekræft

Tilfælde af blærekræft blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p=0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærekræft, var der 7 tilfælde (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Tilgængelige epidemiologiske data tyder også på en let øget risiko for blærekræft hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, særligt hos de patienter, som havde været længst i behandling og fået de højeste kumulative doser. En mulig risiko efter kort tids behandling kan ikke udelukkes.

Risikofaktorer for blærekræft bør vurderes inden opstart af behandling med pioglitazon (risici omfatter alder, tidligere og nuværende rygevaner, erhvervsmæssig eksponering for visse stoffer, eksponering for kemoterapeutika f.eks. cyclophosphamid eller tidligere strålebehandling i bækkenregionen). Enhver form for makroskopisk hæmaturi bør undersøges før opstart af behandling med pioglitazon.

Patienter bør informeres om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår tegn på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer, såsom dysuri eller imperativ vandladning, under behandlingen.

Monitorering af leverfunktion

Der har været sjældne rapporter vedrørende hepatocellulær funktionssvigt under post-marketing undersøgelser (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor, at patienter behandlet med pioglitazon med regelmæssige mellemrum får foretaget monitorering af leverenzymmer. Leverenzymmer bør checkes forud for igangsættelse af behandling med pioglitazon hos alle patienter. Behandling med pioglitazon bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT >2,5 X øvre normal grænse) eller hos patienter med tegn på leversygdom.

Efter igangsættelse af behandling med pioglitazon anbefales det, at leverenzymmer monitoreres med jævne mellemrum baseret på en klinisk vurdering.

Hvis ALAT-niveauer øges til 3 X den øvre normale grænse under pioglitazonbehandling, bør leverenzymniveauer vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauer forbliver >3 X den øvre normale grænse, bør behandlingen seponeres. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på leverfunktionssvigt (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, mavesmerter, træthed, anoreksi og/eller mørk urin), så bør leverenzymmer checkes. Beslutningen om, hvorvidt patienten skal fortsætte med behandlingen med pioglitazon bør støtte sig til løbende klinisk bedømmelse af laboratorieværdier. Hvis der observeres gulsot, bør lægemidlet seponeres.

Vægtøgning

I kliniske forsøg med pioglitazon var der tegn på dosisrelateret vægtøgning, hvilket kan skyldes fedtphobning og i nogle tilfælde som følge af væskeretention. I nogle tilfælde kan vægtøgning være et symptom på hjertesvigt, så derfor bør vægten monitoreres nøje. En del af diabetesbehandlingen er diætkontrol. Patienterne bør rådgives med hensyn til nøje at overholde en kaloriestyrket diæt.

Hæmatologi

Der var en lille reduktion i middel-hæmoglobin (4% relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1% relativ reduktion) under behandling med pioglitazon, foreneligt med blodfortynding. Lignende ændringer blev observeret for metformin (hæmoglobin 3-4% og hæmatokrit 3,6-4,1% relative reduktioner) og i mindre grad for sulfonylurinstof og insulin (hæmoglobin 1-2% og hæmatokrit 1-3,2% relative reduktioner) hos patienter i kontrollerede sammenlignende undersøgelser med pioglitazon.

Hypoglykæmi

Patienter, der er i behandling med pioglitazon i kombination med sulfonylurinstof, eller i kombinationsbehandling med insulin, kan have risiko for dosisrelateret hypoglykæmi, som en konsekvens af øget insulinfølsomhed. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Øjenlidelser

I post-marketing forsøg er der - ved brug af thiazolidindioner inklusive pioglitazon - blevet rapporteret nye tilfælde af eller forværring af diabetisk makulaødem med forringet visuel skarphed. Mange af disse patienter rapporterede samtidigt perifere ødemer. Selvom det er uklart, om der er en direkte sammenhæng mellem pioglitazon og makulaødem, tilrådes læger at være opmærksomme på muligheden for makulaødem i tilfælde, hvor patienter rapporterer forstyrrelser i synsskarpheden. I disse tilfælde bør det overvejes at henvise til en passende øjenundersøgelse.

Andre

I en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter behandlet med pioglitazon og 7.400 patienter

behandlet med komparator, der blev behandlet i op til 3,5 år, blev der set en forøget incidens af frakturer hos kvinder.

Der blev observeret frakturer hos 2,6% af de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, sammenlignet med 1,7% af de kvinder, der blev behandlet med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3%) sammenlignet med komparator (1,5%).

Incidensen af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer hos pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

I PROactive-forsøget (kardiovaskulært risiko-studie) som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1%; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5%; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7%) sammenlignet med komparator (2,1%).

Visse epidemiologiske studier har tydet på en lignende øget risiko for frakturer hos både mænd og kvinder.

Man bør være opmærksom på risikoen for frakturer ved langtidsbehandling af patienter med pioglitazon.

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystisk ovariesyndrom måske resultere i fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Pioglitazon bør bruges med forsigtighed ved samtidig administration af cytochrom P450 2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -inducere (f.eks. rifampicin). Omhyggelig glykæmisk kontrol er nødvendig. Dosisjustering af pioglitazon inden for det anbefalede område eller ændringer i diabetesbehandlingen bør overvejes (se pkt. 4.5).

Paglitaz-tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Samtidig indgivelse af pioglitazon og sulfonylurinstoffer synes ikke at påvirke sulfonylurinstoffers farmakokinetik. Undersøgelser hos mennesker tyder ikke på induktion af det vigtigste inducerbare cytochrom P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogen undertype af cytochrom P450. Interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontraseptiva, ciclosporin, calciumkanalblokkere og HMGCoA reductasehæmmere, kan ikke forventes.

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 3 gange stigning i AUC for pioglitazon. Da der er en risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt med en nedsættelse af pioglitazon dosis, når gemfibrozil gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 54% nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at pioglitazon dosis skal øges, når rifampicin gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for mennesker til at bedømme sikkerheden af pioglitazon under en graviditet. Der var tydelig forsinket fosterudvikling ved dyreforsøg med pioglitazon. Dette blev tilskrevet pioglitazons virkning, idet det mindsker den maternelle hyperinsulinæmi, samt øget insulinresistens, som forekommer under graviditet, hvorved de tilgængelige metaboliske substrater til fostrets vækst reduceres. Relevansen af en sådan mekanisme hos mennesker er uklar, og pioglitazon bør ikke anvendes hos gravide.

Amning

Tilstedeværelse af pioglitazon i mælken hos diegivende rotter er påvist. Det vides ikke, om pioglitazon udskilles i human mælk. Pioglitazon bør derfor ikke indgives til ammende kvinder.

Fertilitet

I dyreforsøg fandt man ingen effekt på kopulation, befrugtning eller fertilitetsindeks.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pioglitazon påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som får synsforstyrrelser, skal dog udvise forsigtighed, når de færdes i trafikken eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret hyppigere end (>0,5%) placebo, og som er rapporteret med mere end et isoleret tilfælde hos patienter, der fik pioglitazon i dobbeltblinde forsøg, er anført nedenfor efter MedDRA-terminologien med systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De hyppigste og alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabuleret sammendrag af bivirkninger

Bivirkninger	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Monoterapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyleurea	med metformin og sulfonyleurea	med insulin
Infektioner og parasitære sygdomme					
øvre luftvejsinfektion	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig

bronkitis					almindelig
sinusitis	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Blod og lymfesystem					
anæmi		almindelig			
Immunsystemet					
Overfølsomhed og allergiske reaktioner ¹	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring					
hypoglykæmi			ikke almindelig	meget almindelig	almindelig
øget appetit			ikke almindelig		
Nervesystemet					
hypoæstesi	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
hovedpine		almindelig	ikke almindelig		
svimmelhed			almindelig		
insomni	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Øjne					
Synsforstyrrelser ²	almindelig	almindelig	ikke almindelig		
Makulaødem ³	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt
Øre og labyrint					
vertigo			ikke almindelig		
Hjerte					
hjerter-insufficiens ⁴					almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)					
blærecancer	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum					
dyspnø					almindelig
Mave-tarm-kanalen					
flatulens		ikke almindelig	almindelig		
Hud og subkutane væv					
svedudbrud			ikke almindelig		
Knogler, led, muskler og bindevæv					
knoglefraktur ⁵	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
artralgi		almindelig		almindelig	almindelig

rygsmerter					almindelig
Nyrer og urinveje					
hæmaturi		almindelig			
glukosuri			ikke almindelig		
proteinuri			ikke almindelig		
Det reproduktive system og mammae					
erektile dysfunktion		almindelig			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet					
ødemer					meget almindelig
træthed			ikke almindelig		
Undersøgelser					
øget vægt ⁶	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
forhøjet kreatinphosphokinase				almindelig	
forhøjet laktatdehydrogenase			ikke almindelig		
forhøjet alaninaminotransferase ⁷	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

¹ Efter markedsføring er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med pioglitazon. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og urticaria.

² Synsforstyrrelse er primært blevet indberettet tidligt i behandlingsforløbet og er relateret til ændringer i blodglucoseværdier. Synsforstyrrelserne er forårsaget af en forbigående hævelse og en forandring af linsens brydningsindeks. Synsforstyrrelser er også set med andre antidiabetika.

³ Der blev rapporteret ødemer hos 6-9% af patienterne, der blev behandlet i et år med pioglitazon i kontrollerede kliniske undersøgelser. Hyppigheden af ødemer i de sammenlignende grupper (sulfonylurinstof, metformin) var 2-5%. De rapporterede ødemer var generelt milde til moderate og krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

⁴ I kontrollerede kliniske undersøgelser er hyppigheden af rapporteret hjerteinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurinstof-grupperne, men var forøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6% højere med pioglitazon end med placebo. Dette førte imidlertid ikke til øget dødelighed i dette studie. Hos de patienter, der fik pioglitazon og insulin i dette studie, var procentdelen af patienter med hjertesvigt højere hos patienterne ≥ 65 år end hos patienterne under 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos de patienter, der fik insulin uden pioglitazon, var incidensen af

hjertesvigt 8,2 % hos patienter ≥ 65 år og 4,0 % hos patienter under 65 år. Der er rapporteret om hjerteinsufficiens under anvendelse af pioglitazon post-marketing og hyppigere, når pioglitazon bruges i kombination med insulin og hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens.

⁵ Der blev udført en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe, der blev behandlet i op til 3,5 år. Der blev observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6%) sammenlignet med komparator (1,7%). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3%) sammenlignet med komparator (1,5%). I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1%) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5%) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7%) sammenlignet med komparator (2,1%).

⁶ I kontrollerede kliniske forsøg med aktive stoffer som sammenligning var den gennemsnitlige vægtøgning 2-3 kg i løbet af et år med pioglitazon givet som monoterapi. Lignende blev observeret i den sammenlignende gruppe, der fik sulfonfylurinstof. I undersøgelser med kombinationsbehandling medførte pioglitazon givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,5 kg i løbet af et år og på 2,8 kg, hvis pioglitazon blev givet som tillæg til sulfonfylurinstof. I sammenligningsgrupperne medførte sulfonfylurinstof givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,3 kg, og metformin givet i tillæg til sulfonfylurinstof medførte et gennemsnitligt vægttab på 1,0 kg.

⁷ I kliniske forsøg med pioglitazon var hyppigheden af et forhøjet ALAT, som var større end tre gange den øvre normalgrænse, den samme som med placebo, men mindre end det observerede i sammenligningsgrupperne med metformin og sulfonfylurinstof. De gennemsnitlige niveauer af leverenzymen faldt ved behandling med pioglitazon. Efter markedsføringen er set sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymen og hepatocellulær dysfunktion. Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med letal udgang, er kausal sammenhæng ikke blevet fastslået.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

I kliniske forsøg har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg dagligt. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg/dag i fire dage og derefter 180 mg/dag i syv dage var ikke associeret med noglesymptomer.

Hypoglykæmi kan forekomme i kombination med sulfonfylurinstoffer eller insulin.

Behandling

Tilfælde af overdosering bør behandles symptomatisk med almindelig, understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insulin;
ATC-kode: A10BG03.

Virkningsmekanisme

Pioglitazons virkninger kan medieres af en reduktion af insulinresistensen. Pioglitazon synes at virke via aktivering af specifikke kernereceptorer (peroxisom proliferator-aktiveret receptor gamma), der medfører forøget insulinfølsomhed i lever-, fedt- og skeletmuskelceller hos dyr. Det er påvist, at behandling med pioglitazon reducerer leverens glucoseproduktion og forøger den perifere deponering af glucose i tilfælde af insulinresistens.

Farmakodynamisk virkning

Reguleringen af fastende og postprandialt blodsukker forbedres hos patienter med type 2-diabetes mellitus. Den forbedrede blodsukkerregulering er associeret med en reduktion af både fastende og postprandiale insulinkoncentrationer i plasma.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et klinisk forsøg, hvor pioglitazon blev sammenlignet med gliclazid, begge som monoterapi, blev forlænget til en varighed af to år, for at undersøge hvornår behandlingen svigter (defineret som forekomst af $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ efter de første seks måneders behandling). Kaplan-Meier analyse viste kortere tid til behandlingssvigt hos patienter behandlet med gliclazid sammenlignet med pioglitazon. Efter to år var glykæmisk kontrol (defineret som $HbA_{1c} < 8,0\%$) opretholdt hos 69% af patienterne behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50% af patienterne behandlet med gliclazid. I et to års forsøg med kombinationsbehandling sammenlignes pioglitazon med gliclazid, når behandlingen blev adderet til metformin. Her viste glykæmiske kontrolmålinger (målt som middelændringer i HbA_{1c} fra baseline), at de var omtrentlig de samme de to grupper imellem efter et år. Hastigheden, hvorved forringelsen af HbA_{1c} i løbet af det andet år skete, var lavere med pioglitazon end med gliclazid.

I et placebo kontrolleret forsøg blev patienter med utilstrækkelig glykæmisk regulering på trods af en tre måneders insulinoptimeringsperiode randomiseret til pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Patienter, der fik pioglitazon, havde en gennemsnitlig reduktion i HbA_{1c} på 0,45% sammenlignet med de patienter, der fortsatte på insulin alene, samtidig sås en reduktion af insulindosis hos de pioglitazon behandlede.

En HOMA-analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske undersøgelser af en varighed på to år har vist at denne effekt bibeholdes.

Pioglitazon gav konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin forholdet sammenlignet med baseline i kliniske forsøg løbende over et år.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi *versus* placebo) er blevet undersøgt i et mindre 18 ugers klinisk forsøg hos type 2-diabetikere. Pioglitazon blev forbundet med en signifikant vægtstigning. Mængden af visceralt fedt blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i fedtdistributionen ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske forsøg blev der observeret en reduktion af niveauer af total plasma triglycerider, frie fedtsyrer og en øgning af HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var små, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauer.

I kliniske forsøg af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon total plasma triglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der blev set reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers forsøg reducerede pioglitazon såvel faste triglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi gennem en effekt på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitazons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

I PROactive, et kardiovaskulært outcome forsøg, blev 5.238 patienter med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom, som blev randomiseret til pioglitazon eller placebo i tillæg til eksisterende antidiabetika og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Forsøgspopulationen havde en gennemsnitsalder på 62 år, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne fik insulin i kombination med metformin og/eller sulfonylurinstof. For at kunne deltage i forsøget skulle patienterne have haft en eller flere af følgende: hjerteinfarkt, slagtilfælde, perkutan kardiell intervention eller koronar arteriel bypass graft, akut koronarsyndrom, koronar arteriel sygdom eller perifer arteriel obstruktiv sygdom. Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft en hjerteinfarkt, og omkring 20% havde haft et slagtilfælde. Omkring halvdelen af forsøgspopulationen opfyldte mindst to af de kardiovaskulære inklusionskriterier. Næsten alle patienterne (95%) var i behandling med lægemidler for kardiovaskulær sygdom (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, calciumantagonister, nitrater, diuretika, acetylsalicylsyre, statiner og fibrater).

Selvom forsøget ikke kunne påvise dets primære endepunkt, der var en sammensætning af generel dødelighed, ikke letal hjerteinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, større benamputation, koronar revaskularisering og revaskularisering i benene, tyder resultaterne på, at der ikke er en langtidskardiovaskulær følgevirkning med hensyn til brug af pioglitazon. Forekomsten af ødemer, vægtøgning og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen øgning i dødeligheden som følge af hjertesvigt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med pioglitazon hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pioglitazon absorberes hurtigt efter oral indgivelse, og maksimale plasmakoncentrationer af uomdannet pioglitazon opnås som regel 2 timer efter indgivelse. Proportionale stigninger i plasmakoncentrationen sås for doser fra 2-60 mg. Steady-state opnås efter 4-7 dages dosering. Gentaget dosering resulterer ikke i akkumulation af dette stof eller af metabolitter. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed er større end 80%.

Fordeling

Det beregnede fordelingsvolumen hos mennesker er 0,25 l/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter har en høj bindingsgrad til plasmaprotein (> 99%).

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylengrupper. Dette sker fortrinsvis via cytochrom P450 2C8, selvom andre isoformer kan være

involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. På dette grundlag er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

In vitro-undersøgelser har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen undertype af cytochrom P450. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare P450-isoenzymer 1A, 2C8/9 og 3A4 hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) eller rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

Efter oral indgivelse af radioaktivt mærket pioglitazon hos mennesker genfindes den mærkede del hovedsagelig i fæces (55%) og i en mindre mængde i urin (45%). Hos dyr kan der kun påvises en lille mængde uomdannet pioglitazon i enten urin eller fæces. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for uomdannet pioglitazon er hos mennesket 5-6 timer og for dets samlede, aktive metabolitter 16-23 timer.

Ældre

Steady-state-farmakokinetik er ens hos patienter på 65 år og derover og unge personer.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er plasmakoncentrationerne af pioglitazon og dets metabolitter lavere end dem, der ses hos personer med normal nyrefunktion, men orale clearance af moderstoffet er den samme. Koncentrationen af frit (ubundet) pioglitazon er således uændret.

Nedsat leverfunktion

Den totale plasmakoncentration af pioglitazon er uændret, men med øget fordelingsvolumen. Intrinsic clearance reduceres derfor kombineret med en større ubundet fraktion af pioglitazon.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske forsøg sås plasmavolumenforøgelse med fortynding af blodet, anæmi og reversibel, excentrisk hypertrofi af hjertet, konsistent efter gentagen dosering til mus, rotter, hunde og aber. Derudover blev der observeret øget fedtaflejring og -infiltration. Disse fund blev observeret i forskellige dyrearter ved plasmakoncentrationer ≤ 4 gange den kliniske udsættelse. Forsinket fostervækst var tydelig i dyreforsøg med pioglitazon. Dette skyldtes, at pioglitazon mindskede den materielle hyperinsulinæmi og øgede insulinresistensen, som optræder under graviditet og derved reducerer tilgængeligheden af metaboliske substrater til fostervækst.

Pioglitazon var uden genotoksisk potentiale ved et omfattende batteri af genotoksicitetsundersøgelser *in vivo* og *in vitro*. Der sås øget incidens af hyperplasi (hos hanner og hunner) og tumorer (hos hanner) i urinblærens epitel hos rotter behandlet med pioglitazon i op til 2 år.

Dannelse og forekomst af nyresten med efterfølgende irritation og hyperplasi blev angivet som det mekanistiske grundlag for det observerede tumorfremkaldende respons hos hanrotter. Et 24-måneders mekanistisk forsøg med hanrotter viste, at administration af pioglitazon medførte en øget incidens af hyperplastiske forandringer i blæren. Tilsætning af syre til kosten reducerede tumorincidensen signifikant, men eliminerede ikke tumordannelse helt. Tilstedeværelse af mikrokrystaller forværrede det hyperplastiske respons, men ansås ikke for at være den primære årsag til de hyperplastiske forandringer. Det kan ikke udelukkes, at påvisning af tumordannelse hos hanrotter har relevans for mennesker.

Der var intet tumorfremkaldende respons hos mus af begge køn. Hyperplasi af urinblæren sås ikke hos hunde eller aber behandlet med pioglitazon i op til 12 måneder.

I en dyremodel af familiær adenomatøs polyposis (FAP) behandlet med to andre thiazolidindioner øgedes tumormangfoldigheden i kolon. Relevansen af disse fund er ukendt.

Miljørisikovurdering: Der forventes ingen virkninger på miljøet fra klinisk anvendelse af pioglitazon.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger (OPA/Al/PVC-Al-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 98 tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

14 tabletter: EU/1/11/721/001
28 tabletter: EU/1/11/721/002
30 tabletter: EU/1/11/721/003
56 tabletter: EU/1/11/721/004
60 tabletter: EU/1/11/721/005
90 tabletter: EU/1/11/721/006
98 tabletter: EU/1/11/721/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21/3/2012

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paglitaz 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver tablet indeholder 176,46 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, med skrå kanter (diameter 8,0 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pioglitazon er indiceret som andet- eller tredjevalgsbehandling af type 2-diabetes mellitus som beskrevet nedenfor:

som **monoterapi**:

- hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret via diæt og motion, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans.

som **oral kombinationsbehandling**, sammen med

- metformin hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin-monoterapi på trods af maksimalt tolereret metformindosis
- sulfonylurinstof hos voksne patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med sulfonylurinstof på trods af maksimalt tolereret sulfonylurinstofdosis; dog kun hos patienter, der udviser intolerans over for metformin, eller for hvem metformin er kontraindiceret

som **trippel oral kombinationsbehandling**, sammen med

- metformin og sulfonylurinstof hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af oral kombinationsbehandling med to præparater.
- Pioglitazon er også indiceret til kombinationsbehandling med insulin hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus, der har utilstrækkelig glykæmisk kontrol med insulin, og for hvem metformin er uhensigtsmæssig på grund af kontraindikationer eller intolerans (se pkt. 4.4).

Efter påbegyndelse af behandling med pioglitazon bør patienten monitoreres efter 3-6 måneder for at vurdere, om behandlingsresponsen er acceptabelt (f.eks. reduktion i HbA_{1c}). Hos patienter, der ikke udviser et acceptabelt respons, bør pioglitazon seponeres. I lyset af de potentielle risici ved længerevarende behandling bør den ordinerende læge ved efterfølgende rutinemæssige kontroller bekræfte den kliniske fordel ved pioglitazon (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Pioglitazonbehandling kan initieres med 15 mg eller 30 mg én gang dagligt. Dosis kan øges gradvist op til 45 mg dagligt.

I kombination med insulin kan den aktuelle insulindosis fortsættes efter pioglitazonbehandlingen er påbegyndt. Hvis patienten oplever hypoglykæmi, bør insulindosis reduceres.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Lægen bør starte behandlingen med den laveste dosis og øge dosis gradvist, særligt når pioglitazon anvendes i kombination med insulin (se pkt. 4.4 Ødemer og hjerterinsufficiens).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 4 ml/min) (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data fra dialysepatienter, og derfor bør pioglitazon ikke anvendes til denne patientkategori.

Patienter med nedsat leverfunktion

Pioglitazon bør ikke anvendes hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Pioglitazon sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Pioglitazon-tabletter indtages per os én gang dagligt alene eller i forbindelse med et måltid. Tabletterne skal tages med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Pioglitazon er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- hjerterinsufficiens eller hjerterinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse I til IV)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose
- blærecancer i anamnesen
- ikke udredt makroskopisk hæmaturi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødemer og hjertheinsufficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjertheinsufficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjertheinsufficiens (f.eks. tidligere hjertheinfarkt, symptomgivende koronararteriesygdom eller ældre patienter), bør lægen starte med den laveste dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtøgning og ødemer; dette gælder især patienter med nedsat kardiell arbejdskapacitet. Efter markedsføringen har der været spontant indrapporterede tilfælde af hjertheinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin, eller hvor pioglitazon har været anvendt hos patienter med hjertheinsufficiens i anamnesen. Patienterne bør observeres for tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtøgning og ødemer, når pioglitazon bruges i kombination med insulin. Da insulin og pioglitazon begge er associeret med væskeretention, kan samtidig indgift måske øge risikoen for ødemer. Efter markedsføringen er der også rapporteret om perifere ødemer og hjerthesvigt hos patienter, der fik samtidig behandling med pioglitazon og non-steroid antiinflammatoriske lægemidler, inklusive selektive COX-2-hæmmere. Pioglitazon bør seponeres, hvis der opstår en forværring i kardiell status.

Et studie med pioglitazon med kardiiovaskulært endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev føjet til eksisterende antidiabetisk og kardiiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Dette studie viste et øget antal rapporter om hjerthesvigt, men det medførte imidlertid ikke til en øget dødelighed i studiet.

Ældre

Kombinationsbehandling med insulin bør overvejes nøje hos ældre på grund af øget risiko for svær hjertheinsufficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjertheinsufficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærecancer

Tilfælde af blærecancer blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p=0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærecancer, var der 7 tilfælde (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Tilgængelige epidemiologiske data tyder også på en let øget risiko for blærecancer hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, særligt hos de patienter, som havde været længst i behandling og fået de højeste kumulative doser. En mulig risiko efter kort tids behandling kan ikke udelukkes.

Risikofaktorer for blærecancer bør vurderes inden opstart af behandling med pioglitazon (risici omfatter alder, tidligere og nuværende rygevaner, erhvervsmæssig eksponering for visse stoffer, eksponering for kemoterapeutika f.eks. cyclophosphamid eller tidligere strålebehandling i bækkenregionen). Enhver form for makroskopisk hæmaturi bør undersøges før opstart af behandling med pioglitazon.

Patienter bør informeres om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår tegn på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer, såsom dysuri eller imperativ vandladning, under behandlingen.

Monitorering af leverfunktion

Der har været sjældne rapporter vedrørende hepatocellulær funktionssvigt under post-marketing undersøgelser (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor, at patienter behandlet med pioglitazon med regelmæssige mellemrum får foretaget monitorering af leverenzymmer. Leverenzymmer bør checkes forud for igangsættelse af behandling med pioglitazon hos alle patienter. Behandling med pioglitazon bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT >2,5 X øvre normal grænse) eller hos patienter med tegn på leversygdom. Efter igangsættelse af behandling med pioglitazon anbefales det, at leverenzymmer monitoreres med jævne mellemrum baseret på en klinisk vurdering. Hvis ALAT-niveauer øges til 3 X den øvre normale grænse under pioglitazonbehandling, bør leverenzymniveauer vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauer forbliver >3 X den øvre normale grænse, bør behandlingen seponeres. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på leverfunktionssvigt (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, mavesmerter, træthed, anoreksi og/eller mørk urin, så bør leverenzymmer checkes). Beslutningen om, hvorvidt patienten skal fortsætte med behandlingen med pioglitazon bør støtte sig til løbende klinisk bedømmelse af laboratorieværdier. Hvis der observeres gulsot, bør lægemidlet seponeres.

Vægtøgning

I kliniske forsøg med pioglitazon var der tegn på dosisrelateret vægtøgning, hvilket kan skyldes fedtophobning og i nogle tilfælde, associeret med væskeretention. I nogle tilfælde kan vægtøgning være et symptom på hjertesvigt, så derfor bør vægten monitoreres nøje. En del af diabetesbehandlingen er diætkontrol. Patienterne bør rådgives med hensyn til nøje at overholde en kaloriekontrolleret diæt.

Hæmatologi

Der var en lille reduktion i middel-hæmoglobin (4% relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1% relativ reduktion) under behandling med pioglitazon, foreneligt med blodfortynding. Lignende ændringer blev observeret for metformin (hæmoglobin 3-4% og hæmatokrit 3,6-4,1% relative reduktioner) og i mindre grad for sulfonylurinstof og insulin (hæmoglobin 1-2% og hæmatokrit 1-3,2% relative reduktioner) hos patienter i kontrollerede sammenlignende undersøgelser med pioglitazon.

Hypoglykæmi

Patienter, der er i behandling med pioglitazon i kombination med sulfonylurinstof, eller i kombinationsbehandling med insulin, kan have risiko for dosisrelateret hypoglykæmi, som en konsekvens af øget insulinfølsomhed. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Øjenlidelser

I post-marketing forsøg er der - ved brug af thiazolidindioner inklusive pioglitazon - blevet rapporteret nye tilfælde af eller forværring af diabetisk makulaødem med forringet visuel skarphed. Mange af disse patienter rapporterede samtidigt perifere ødemer. Selvom det er uklart, om der er en direkte sammenhæng mellem pioglitazon og makulaødem, tilrådes læger at være opmærksomme på muligheden for makulaødem i tilfælde, hvor patienter rapporterer forstyrrelser i synsskarpheden. I disse tilfælde bør det overvejes at henvise til en passende øjenundersøgelse.

Andre

I en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter behandlet med pioglitazon og 7.400 patienter behandlet med komparator, der blev behandlet i op til 3,5 år, blev der set en forøget incidens af frakturer hos kvinder.

Der blev observeret frakturer hos 2,6% af de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, sammenlignet med 1,7% af de kvinder, der blev behandlet med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3%) sammenlignet med komparator (1,5%).

Incidensen af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer hos pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

I PROactive-forsøget (kardiovaskulært risikostudie), som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1%; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5%; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7%) sammenlignet med komparator (2,1%).

Visse epidemiologiske studier har tydet på en lignende øget risiko for frakturer hos både mænd og kvinder.

Man bør være opmærksom på risikoen for frakturer ved langtidsbehandling af patienter med pioglitazon.

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystisk ovariesyndrom måske resultere i fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Pioglitazon bør bruges med forsigtighed ved samtidig administration af cytochrom P450 2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -inducere (f.eks. rifampicin). Omhyggelig glykæmisk kontrol er nødvendig. Dosisjustering af pioglitazon inden for det anbefalede område eller ændringer i diabetesbehandlingen bør overvejes (se pkt. 4.5).

Pioglitaz-tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Samtidig indgivelse af pioglitazon og sulfonylurinstoffer synes ikke at påvirke sulfonylurinstoffers farmakokinetik. Undersøgelser hos mennesker tyder ikke på induktion af det vigtigste inducerbare cytochrom P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogen undertype af cytochrom P450. Interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontrceptive, ciclosporin, calciumkanalblokkere og HMGCoA reductasehæmmere, kan ikke forventes.

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 3- gange stigning i AUC for pioglitazon. Da der er en risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt med en nedsættelse af pioglitazon dosis, når gemfibrozil gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4). Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 54% nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at pioglitazon dosis skal øges, når rifampicin gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for mennesker til at bedømme sikkerheden af pioglitazon under en graviditet. Der var tydelig forsinket fosterudvikling ved dyreforsøg med pioglitazon. Dette blev tilskrevet pioglitazons virkning, idet det mindsker den maternelle hyperinsulinæmi, samt øget insulinresistens, som forekommer under graviditet, hvorved de tilgængelige metaboliske substrater til fostrets vækst reduceres. Relevansen af en sådan mekanisme hos mennesker er uklar, og pioglitazon bør ikke anvendes hos gravide.

Amning

Tilstedeværelse af pioglitazon i mælken hos diegivende rotter er påvist. Det vides ikke, om pioglitazon udskilles i human mælk. Pioglitazon bør derfor ikke indgives til ammende kvinder.

Fertilitet

I dyreforsøg fandt man ingen effekt på kopulation, befrugtning eller fertilitetsindeks.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pioglitazon påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, som får synsforstyrrelser, skal dog udvise forsigtighed, når de færdes i trafikken eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret hyppigere end (>0,5%) placebo, og som er rapporteret med mere end et isoleret tilfælde hos patienter, der fik pioglitazon i dobbeltblinde forsøg, er anført nedenfor efter MedDRA-terminologien med systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De hyppigste og alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabuleret sammendrag af bivirkninger

Bivirkninger	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Monoterapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonylurea	med metformin og sulfonylurea	med insulin
Infektioner og parasitære sygdomme					
øvre luftvejsinfektion	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
bronkitis					almindelig
sinusitis	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Blod og					

lymfesystem					
anæmi		almindelig			
Immunsystemet					
Overfølsomhed og allergiske reaktioner ¹	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring					
hypoglykæmi			ikke almindelig	meget almindelig	almindelig
øget appetit			ikke almindelig		
Nervesystemet					
hypoæstesi	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
hovedpine		almindelig	ikke almindelig		
svimmelhed			almindelig		
insomni	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Øjne					
synsforstyrrelser ²	almindelig	almindelig	ikke almindelig		
Makulaødem ³	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt
Øre og labyrint					
vertigo			ikke almindelig		
Hjerte					
hjertheinsufficiens ⁴					almindelig
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)					
blærecancer	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum					
dyspnø					almindelig
Mave-tarm-kanalen					
flatulens		ikke almindelig	almindelig		
Hud og subkutane væv					
svedudbrud			ikke almindelig		
Knogler, led, muskler og bindevæv					
knoglefraktur ⁵	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
artralgi		almindelig		almindelig	almindelig
rygsmerter					Almindelig
Nyrer og urinveje					
hæmaturi		almindelig			
glukosuri			ikke almindelig		
proteinuri			ikke almindelig		
Det					

reproduktive system og mammae					
erektil dysfunktion		almindelig			
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet					
ødem					meget almindelig
træthed			ikke almindelig		
Undersøgelser					
øget vægt ⁶	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
forhøjet kreatinphosphokinase				almindelig	
forhøjet laktatdehydrogenase			ikke almindelig		
forhøjet alanin-aminotransferase ⁷	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

¹ Efter markedsføring er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med pioglitazon. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og urticaria.

² Synsforstyrrelse er primært blevet indberettet tidligt i behandlingsforløbet og er relateret til ændringer i blodglucoseværdier. Synsforstyrrelserne er forårsaget af en forbigående hævelse og en forandring af linsens brydningsindeks. Synsforstyrrelser er også set med andre antidiabetika.

³ Der blev rapporteret ødemer hos 6-9% af patienterne, der blev behandlet i et år med pioglitazon i kontrollerede kliniske undersøgelser. Hyppigheden af ødemer i de sammenlignende grupper (sulfonylurinstof, metformin) var 2-5%. De rapporterede ødemer var generelt milde til moderate og krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

⁴ I kontrollerede kliniske undersøgelser er hyppigheden af rapporteret hjerteinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurinstof-grupperne, men varforøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6% højere med pioglitazon end med placebo. Dette førte imidlertid ikke til øget dødelighed i dette studie. Hos de patienter, der fik pioglitazon og insulin i dette studie, var procentdelen af patienter med hjertesvigt højere hos patienterne ≥ 65 år end hos patienterne under 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos de patienter, der fik insulin uden pioglitazon, var incidensen af hjertesvigt 8,2 % hos patienter ≥ 65 år og 4,0 % hos patienter under 65 år. Der er rapporteret om hjerteinsufficiens under anvendelse af pioglitazon post-marketing og hyppigere, når pioglitazon bruges i kombination med insulin og hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens.

⁵ Der blev udført en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe, der blev behandlet i op til 3,5 år. Der blev observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6%) sammenlignet med komparator (1,7%). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3%) sammenlignet med komparator (1,5%). I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1%) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til

sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5%) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7%) sammenlignet med komparator (2,1%).

⁶ I kontrollerede kliniske forsøg med aktive stoffer som sammenligning var den gennemsnitlige vægtøgning 2-3 kg i løbet af et år med pioglitazon givet som monoterapi. Lignende blev observeret i den sammenlignende gruppe, der fik sulfonylurinstof. I undersøgelser med kombinationsbehandling medførte pioglitazon givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,5 kg i løbet af et år og på 2,8 kg, hvis pioglitazon blev givet som tillæg til sulfonylurinstof. I sammenligningsgrupperne medførte sulfonylurinstof givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,3 kg, og metformin givet i tillæg til sulfonylurinstof medførte et gennemsnitligt vægttab på 1,0 kg.

⁷ I kliniske forsøg med pioglitazon var hyppigheden af et forhøjet ALAT, som var større end tre gange den øvre normalgrænse den samme som med placebo, men mindre end det observerede i sammenligningsgrupperne med metformin og sulfonylurinstof. De gennemsnitlige niveauer af leverenzymen faldt ved behandling med pioglitazon. Efter markedsføringen er set sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymen og hepatocellulær dysfunktion. Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med letal udgang, er kausal sammenhæng ikke blevet fastslået.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

I kliniske forsøg har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg dagligt. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg/dag i fire dage og derefter 180 mg/dag i syv dage var ikke associeret med nogle symptomer.

Hypoglykæmi kan forekomme i kombination med sulfonylurinstoffer eller insulin.

Behandling

Tilfælde af overdosering bør behandles symptomatisk med almindelig understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insulin;
ATC-kode: A10BG03.

Virkningsmekanisme

Pioglitazons virkninger kan medieres af en reduktion af insulinresistensen. Pioglitazon synes at virke via aktivering af specifikke kernereceptorer (peroxisom proliferator-aktiveret receptor gamma), der medfører forøget insulinfølsomhed i lever-, fedt- og skeletmuskulceller hos dyr. Det er påvist, at behandling med pioglitazon reducerer leverens glucoseproduktion og forøger den perifere deponering af glucose i tilfælde af insulinresistens.

Farmakodynamisk virkning

Reguleringen af fastende og postprandialt blodsukker forbedres hos patienter med type 2-diabetes

mellitus. Den forbedrede blodsukkerregulering er associeret med en reduktion af både fastende og postprandiale insulinkoncentrationer i plasma.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et klinisk forsøg, hvor pioglitazon blev sammenlignet med gliclazid, begge som monoterapi, blev forlænget til en varighed af to år, for at undersøge hvornår behandlingen svigter (defineret som forekomst af $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ efter de første seks måneders behandling). Kaplan-Meier analyse viste kortere tid til behandlingssvigt hos patienter behandlet med gliclazid sammenlignet med pioglitazon. Efter to år var glykæmisk kontrol (defineret som $HbA_{1c} < 8,0\%$) opretholdt hos 69% af patienterne behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50% af patienterne behandlet med gliclazid. I et to års forsøg med kombinationsbehandling sammenlignes pioglitazon med gliclazid, når behandlingen blev adderet til metformin. Her viste glykæmiske kontrolmålinger (målt som middelændringer i HbA_{1c} fra baseline), at de var omtrentlig de samme to grupper imellem efter et år. Hastigheden, hvorved forringelsen af HbA_{1c} i løbet af det andet år skete, var lavere med pioglitazon end med gliclazid.

I et placebo kontrolleret forsøg blev patienter med utilstrækkelig glykæmisk regulering på trods af en tre måneders insulinoptimeringsperiode randomiseret til pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Patienter, der fik pioglitazon, havde en gennemsnitlig reduktion i HbA_{1c} på 0,45% sammenlignet med de patienter, der fortsatte med insulin alene, samtidig sås en reduktion af insulin dosis hos de pioglitazon behandlede.

En HOMA-analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske undersøgelser af en varighed på to år har vist at denne effekt bibeholdes.

Pioglitazon gav konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin forholdet sammenlignet med baseline i kliniske forsøg løbende over et år.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi versus placebo) er blevet undersøgt i et mindre 18 ugers klinisk forsøg hos type 2-diabetikere. Pioglitazon blev forbundet med en signifikant vægtstigning. Mængden af visceralt fedt blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i fedtdistributionen ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske forsøg blev der observeret en reduktion af niveauer af total plasma triglycerider, frie fedtsyrer og en øgning af HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var små, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauer.

I kliniske forsøg af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon total plasma triglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der blev set reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers forsøg reducerede pioglitazon såvel faste triglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi gennem en effekt på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitzons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

I PROactive, et kardiovaskulær outcome forsøg, blev 5.238 patienter med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom, som blev randomiseret til pioglitazon eller placebo i tillæg til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Forsøgspopulationen havde en gennemsnitsalder på 62 år, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne fik insulin i kombination med metformin og/eller et sulfonylurinstof. For at kunne deltage i forsøget skulle patienterne have haft en eller flere af følgende: hjerteinfarkt, slagtilfælde, perkutan kardiell intervention eller koronar arteriel bypass graft, akut koronarsyndrom, koronar arteriel sygdom eller perifer arteriel obstruktiv sygdom. Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft en hjerteinfarkt, og omkring 20% havde haft et slagtilfælde. Omkring halvdelen af forsøgspopulationen opfyldte mindst to af de kardiovaskulære inklusionskriterier. Næsten alle patienterne (95%) var i behandling med lægemidler

for kardiovaskulær sygdom (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, calciumantagonister, nitrater, diuretika, acetylsalicylsyre, statiner og fibrater).

Selvom forsøget ikke kunne påvise dets primære endepunkt, der var en sammensætning af generel dødelighed, ikke letal hjerteinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, større benamputation, koronar revaskularisering og revaskularisering i benene, tyder resultaterne på, at der ikke er langtidskardiovaskulære følgevirkninger med hensyn til brug af pioglitazon. Forekomsten af ødemer, vægtøgning og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen øgning i dødeligheden som følge af hjertesvigt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med pioglitazon hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pioglitazon absorberes hurtigt efter oral indgivelse, og maksimale plasmakoncentrationer af uomdannet pioglitazon opnås som regel 2 timer efter indgivelse. Proportionale stigninger i plasmakoncentrationen sås for doser fra 2-60 mg. Steady-state opnås efter 4-7 dages dosering. Gentaget dosering resulterer ikke i akkumulation af dette stof eller af metabolitter. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed er større end 80%.

Fordeling

Det beregnede fordelingsvolumen hos mennesker er 0,25 l/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter har en høj bindingsgrad til plasmaprotein (>99%).

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylen grupper. Dette sker fortrinsvis via cytochrom P450 2C8, selvom andre isoformer kan være involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. På dette grundlag er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

In vitro-undersøgelser har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen undertype af cytochrom P450. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare P450-isoenzymer 1A, 2C8/9 og 3A4 hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) eller rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

Efteroral indgivelse af radioaktivt mærket pioglitazon hos mennesker gen fandtes den mærkede del

hovedsagelig i fæces (55%) og i en mindre mængde i urin (45%). Hos dyr kan der kun påvises en lille mængde uomdannet pioglitazon i enten urin eller fæces. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for uomdannet pioglitazon er hos mennesket 5-6 timer og for dets samlede, aktive metabolitter 16-23 timer.

Ældre

Steady-state-farmakokinetik er ens hos patienter på 65 år og derover og unge personer.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er plasmakoncentrationerne af pioglitazon og dets metabolitter lavere end dem, der ses hos personer med normal nyrefunktion, men orale clearance af moderstoffet er den samme. Koncentrationen af frit (ubundet) pioglitazon er således uændret.

Nedsat leverfunktion

Den totale plasmakoncentration af pioglitazon er uændret, men med øget fordelingsvolumen. Intrinsic clearance reduceres derfor kombineret med en større ubundet fraktion af pioglitazon.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske forsøg sås plasmavolumenforøgelse med fortynding af blodet, anæmi og reversibel, excentrisk hypertrofi af hjertet, konsistent efter gentagen dosering til mus, rotter, hunde og aber. Derudover blev der observeret øget fedtaflejring og -infiltration. Disse fund blev observeret i forskellige dyrearter ved plasmakoncentrationer ≤ 4 gange den kliniske udsættelse. Forsinket fostervækst var tydelig i dyreforsøg med pioglitazon. Dette skyldtes, at pioglitazon mindskede den materielle hyperinsulinæmi og øgede insulinresistensen, som optræder under graviditet og derved reducerer tilgængeligheden af metaboliske substrater til fostervækst.

Pioglitazon var uden genotoksisk potentiale ved et omfattende batteri af genotoksicitetsundersøgelser *in vivo* og *in vitro*. Der sås øget incidens af hyperplasi (hos hanner og hunner) og tumorer (hos hanner) i urinblærens epitel hos rotter behandlet med pioglitazon i op til 2 år.

Dannelse og forekomst af nyresten med efterfølgende irritation og hyperplasi blev angivet som det mekanistiske grundlag for det observerede tumorfremkaldende respons hos hanrotter. Et 24-måneders mekanistisk forsøg med hanrotter viste, at administration af pioglitazon medførte en øget incidens af hyperplastiske forandringer i blæren. Tilsætning af syre til kosten reducerede tumorincidensen signifikant, men eliminerede ikke tumordannelsen helt. Tilstedeværelse af mikrokrystaller forværrede det hyperplastiske respons, men ansås ikke for at være den primære årsag til de hyperplastiske forandringer. Det kan ikke udelukkes, at påvisning af tumordannelse hos hanrotter har relevans for mennesker.

Der var intet tumorfremkaldende respons hos mus af begge køn. Hyperplasi af urinblæren sås ikke hos hunde eller aber behandlet med pioglitazon i op til 12 måneder.

I en dyremodel af familiær adenomatøs polyposis (FAP) behandlet med to andre thiazolidindioner øgedes tumormangfoldigheden i kolon. Relevansen af disse fund er ukendt.

Miljørisikovurdering: Der forventes ingen virkninger på miljøet fra klinisk anvendelse af pioglitazon.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger (OPA/Al/PVC-Al-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 98 tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

14 tabletter: EU/1/11/721/008
28 tabletter: EU/1/11/721/009
30 tabletter: EU/1/11/721/010
56 tabletter: EU/1/11/721/011
60 tabletter: EU/1/11/721/012
90 tabletter: EU/1/11/721/013
98 tabletter: EU/1/11/721/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21/3/2012
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paglitaz 45 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 264,68 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, med skrå kanter og præget med "45" på den ene side af tabletten (diameter 10,0 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pioglitazon er indiceret som andet- eller tredjevalgsbehandling af type 2-diabetes mellitus som beskrevet nedenfor:

som **monoterapi**:

- hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret via diæt og motion, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans.

som **oral kombinationsbehandling**, sammen med

- metformin hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin-monoterapi trods af maksimalt tolereret metformindosis
- sulfonylurinstof hos voksne patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med sulfonylurinstof på trods af maksimalt tolereret sulfonylurinstofdosis; dog kun hos patienter, der udviser intolerans over for metformin, eller for hvem metformin er kontraindiceret

som **trippel oral kombinationsbehandling**, sammen med

- metformin og sulfonylurinstof hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af oral kombinationsbehandling med to præparater.
- Pioglitazon er også indiceret til kombinationsbehandling med insulin hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus, der har utilstrækkelig glykæmisk kontrol med insulin, og for hvem metformin er uhensigtsmæssig på grund af kontraindikationer eller intolerans (se pkt. 4.4).

Efter påbegyndelse af behandling med pioglitazon bør patienten monitoreres efter 3-6 måneder for at vurdere, om behandlingsresponsen er acceptabelt (f.eks. reduktion i HbA_{1c}). Hos patienter, der ikke udviser et acceptabelt respons, bør pioglitazon seponeres. I lyset af de potentielle risici ved

længerevarende behandling bør den ordinerende læge ved efterfølgende rutinemæssige kontroller bekræfte den kliniske fordel ved pioglitazon (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Pioglitazonbehandling kan initieres med 15 mg eller 30 mg én gang dagligt. Dosis kan øges gradvist op til 45 mg dagligt.

I kombination med insulin kan den aktuelle insulindosis fortsættes, efter pioglitazonbehandling er påbegyndt. Hvis patienter oplever hypoglykæmi, bør insulindosis reduceres.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Lægen bør starte behandlingen med den laveste dosis og øge dosis gradvist, særligt når pioglitazon anvendes i kombination med insulin (se pkt. 4.4 Ødemer og hjerteinsufficiens).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 4 ml/min) (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data fra dialysepatienter, og derfor bør pioglitazon ikke anvendes til denne patientkategori.

Patienter med nedsat leverfunktion

Pioglitazon bør ikke anvendes hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Pioglitazon sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Pioglitazon-tabletter indtages per os én gang dagligt alene eller i forbindelse med et måltid. Tabletterne skal tages med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Pioglitazon er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- hjerteinsufficiens eller hjerteinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse I til IV)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose
- blærecancer i anamnesen
- ikke udredt makroskopisk hæmaturi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødemer og hjerterinsufficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjerterinsufficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjerterinsufficiens (f.eks. tidligere hjerterinfarkt eller symptomgivende koronararteriesygdom eller ældre patienter), bør lægen starte med den laveste dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjerterinsufficiens, vægtøgning og ødemer; dette gælder især patienter med nedsat kardiell arbejdskapacitet. Efter markedsføringen har der været spontant indrapporterede tilfælde af hjerterinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin, eller hvor pioglitazon har været anvendt hos patienter med hjerterinsufficiens i anamnesen. Patienterne bør observeres for tegn og symptomer på hjerterinsufficiens, vægtøgning og ødemer, når pioglitazon bruges i kombination med insulin. Da insulin og pioglitazon er associeret med væskeretention, kan samtidig indgift måske øge risikoen for ødemer. Efter markedsføringen er der også rapporteret om perifere ødemer og hjertesvigt hos patienter, der fik samtidig behandling med pioglitazon og non-steroid antiinflammatoriske lægemidler, inklusive selektive COX-2-hæmmere. Pioglitazon bør seponeres, hvis der opstår en forværring i kardiell status.

Et studie med pioglitazon med kardiovaskulært endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev tilføjet eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Dette studie viste et øget antal rapporter om hjertesvigt, men det førte ikke til en øget dødelighed i studiet.

Ældre

Kombinationsbehandling med insulin bør overvejes nøje hos ældre på grund af øget risiko for svær hjerterinsufficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjerterinsufficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærecancer

Tilfælde af blærecancer blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p=0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærecancer, var der 7 tilfælde (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Tilgængelige epidemiologiske data tyder også på en let øget risiko for blærecancer hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, særligt hos de patienter, som havde været længst i behandling og fået de højeste kumulative doser. En mulig risiko efter kort tids behandling kan ikke udelukkes.

Risikofaktorer for blærecancer bør vurderes inden opstart af behandling med pioglitazon (risici omfatter alder, tidligere og nuværende rygevaner, erhvervsmæssig eksponering for visse stoffer, eksponering for kemoterapeutika f.eks. cyclophosphamid eller tidligere strålebehandling i bækkenregionen). Enhver form for makroskopisk hæmaturi bør undersøges før opstart af behandling med pioglitazon.

Patienter bør informeres om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår tegn på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer, såsom dysuri eller imperativ vandladning, under behandlingen.

Monitorering af leverfunktion

Der har været sjældne rapporter vedrørende hepatocellulær funktionssvigt under post-marketing undersøgelser (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor, at patienter behandlet med pioglitazon med regelmæssige mellemrum får foretaget monitorering af leverenzymmer. Leverenzymmer bør checkes forud for igangsættelse af behandling med pioglitazon hos alle patienter. Behandling med pioglitazon bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT >2,5 X øvre normal grænse) eller hos patienter med tegn på leversygdom. Efter igangsættelse af behandling med pioglitazon anbefales det, at leverenzymmer monitoreres med jævne mellemrum baseret på en klinisk vurdering.

Hvis ALAT-niveauer øges til 3 X den øvre normale grænse under pioglitazonbehandling, bør leverenzymniveauer vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauer forbliver >3 X den øvre normale grænse, bør behandlingen seponeres. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på leverfunktionssvigt (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, mavesmerter, træthed, anoreksi og/eller mørk urin), så bør leverenzymmer checkes. Beslutningen om, hvorvidt patienten skal fortsætte med behandlingen med pioglitazon bør støtte sig til løbende klinisk bedømmelse af laboratorieværdier. Hvis der observeres gulsot, bør lægemidlet seponeres.

Vægtøgning

I kliniske forsøg med pioglitazon var der tegn på dosisrelateret vægtøgning, hvilket kan skyldes fedtphobning og i nogle tilfælde som følge af væskeretention. I nogle tilfælde kan vægtøgning være et symptom på hjertesvigt, så derfor bør vægten monitoreres nøje. En del af diabetesbehandlingen er diætkontrol. Patienterne bør rådgives med hensyn til nøje at overholde en kaloriekontrolleret diæt.

Hæmatologi

Der var en lille reduktion i middel-hæmoglobin (4% relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1% relativ reduktion) under behandling med pioglitazon, foreneligt med blodfortynding. Lignende ændringer blev observeret for metformin (hæmoglobin 3-4% og hæmatokrit 3,6-4,1% relative reduktioner) og i mindre grad for sulfonylurinstof og insulin (hæmoglobin 1-2% og hæmatokrit 1-3,2% relative reduktioner) hos patienter i kontrollerede sammenlignende undersøgelser med pioglitazon.

Hypoglykæmi

Patienter, der er i behandling med pioglitazon i kombination med sulfonylurinstof, eller i kombinationsbehandling med insulin, kan have risiko for dosisrelateret hypoglykæmi, som en konsekvens af øget insulinfølsomhed. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Øjenlidelser

I post-marketing forsøg er der - ved brug af thiazolidindioner inklusive pioglitazon - blevet rapporteret nye tilfælde af eller forværring af diabetisk makulaødem med forringet visuel skarphed. Mange af disse patienter rapporterede samtidigt perifere ødemer. Selvom det er uklart, om der er en direkte sammenhæng mellem pioglitazon og makulaødem, tilrådes læger at være opmærksomme på muligheden for makulaødem i tilfælde, hvor patienter rapporterer forstyrrelser i synsskarpheden. I disse tilfælde bør det overvejes at henvise til en passende øjenundersøgelse.

Andre

I en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter behandlet med pioglitazon og 7.400 patienter behandlet med komparator, der blev behandlet i op til 3,5 år, blev der set en forøget incidens af knoglefrakturer hos kvinder.

Der blev observeret frakturer hos 2,6% af de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, sammenlignet med 1,7% af de kvinder, der blev behandlet med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3%) sammenlignet med komparator (1,5%).

Incidensen af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer hos pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

I PROactive-forsøget (kardiovaskulært risikostudium), som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1%; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5%; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd i behandling med pioglitazon (1,7%) sammenlignet med komparator (2,1%).

Visse epidemiologiske studier har tydet på en lignende øget risiko for frakturer hos både mænd og kvinder.

Man bør være opmærksom på risikoen for frakturer ved langtidsbehandling af patienter med pioglitazon.

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystisk ovariesyndrom måske resultere i fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Pioglitazon bør bruges med forsigtighed ved samtidig administration af cytochrom P450 2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -inducere (f.eks. rifampicin). Omhyggelig glykæmisk kontrol er nødvendig. Dosisjustering af pioglitazon inden for det anbefalede område eller ændringer i diabetesbehandlingen bør overvejes (se pkt. 4.5).

Pioglitaz-tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Samtidig indgivelse af pioglitazon og sulfonylurinstoffer synes ikke at påvirke sulfonylurinstoffers farmakokinetik. Undersøgelser hos mennesker tyder ikke på induktion af det vigtigste inducerbare cytochrom P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogen undertype af cytochrom P450. Interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontrceptiva, ciclosporin, calciumkanalblokkere og HMGCoA reductasehæmmere, kan ikke forventes.

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 3 gange stigning i AUC for pioglitazon. Da der er en risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt med en nedsættelse af pioglitazon dosis, når gemfibrozil gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4). Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 54% nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at pioglitazon dosis skal øges, når rifampicin gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for mennesker til at bedømme sikkerheden af pioglitazon under graviditet. Der var tydelig forsinket fosterudvikling ved dyreforsøg med pioglitazon. Dette blev tilskrevet pioglitazons virkning, idet det mindsker den maternelle hyperinsulinæmi, samt øget insulinresistens, som forekommer under graviditet, hvorved de tilgængelige metaboliske substrater til fostrets vækst reduceres. Relevansen af en sådan mekanisme hos mennesker er uklar, og pioglitazon bør ikke anvendes hos gravide.

Amning

Tilstedeværelse af pioglitazon i mælken hos diegivende rotter er påvist. Det vides ikke, om pioglitazon udskilles i human mælk. Pioglitazon bør derfor ikke indgives til ammende kvinder.

Fertilitet

I dyreforsøg fandt man ingen effekt på kopulation, befrugtning eller fertilitetsindeks.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pioglitazon påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som får synsforstyrrelser, skal dog udvise forsigtighed, når de færdes i trafikken eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret hyppigere end ($>0,5\%$) placebo, og som er rapporteret med mere end et isoleret tilfælde hos patienter, der fik pioglitazon i dobbeltblinde forsøg, er anført nedenfor efter MedDRA-terminologien med systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$); meget sjælden ($<1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De hyppigste og alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabuleret sammendrag af bivirkninger

Bivirkninger	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Monoterapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonylurea	med metformin og sulfonylurea	med insulin
Infektioner og parasitære sygdomme					
øvre luftvejsinfektion	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
bronkitis					almindelig
sinusitis	ikke	ikke	ikke	ikke almindelig	ikke

	almindelig	almindelig	almindelig		almindelig
Blod og lymfesystem					
anæmi		almindelig			
Immunsystemet					
Overfølsomhed og allergiske reaktioner ¹	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring					
hypoglykæmi			ikke almindelig	meget almindelig	almindelig
øget appetit			ikke almindelig		
Nervesystemet					
hypoæstesi	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
hovedpine		almindelig	ikke almindelig		
svimmelhed			almindelig		
insomni	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Øjne					
synsforstyrrelser ²	almindelig	almindelig	ikke almindelig		
makulaødem ³	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt
Øre og labyrint					
vertigo			ikke almindelig		
Hjerte					
hjertheinsufficiens ⁴					almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)					
blærecancer	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum					
dyspnø					almindelig
Mave-tarm-kanalen					
flatulens		ikke almindelig	almindelig		
Hud og subkutane væv					
Svedudbrud			ikke almindelig		
Knogler, led, muskler og bindevæv					
knoglefraktur ⁵	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
artralgi		almindelig		almindelig	almindelig

rygsmerter					almindelig
Nyrer og urinveje					
hæmaturi		almindelig			
Glukosuri			ikke almindelig		
proteinuri			ikke almindelig		
Det reproduktive system og mammae					
erektile dysfunktion		almindelig			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet					
ødem					meget almindelig
træthed			ikke almindelig		
Undersøgelser					
øget vægt ⁶	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
forhøjet kreatinphosphokinase				almindelig	
forhøjet laktatdehydrogenase			ikke almindelig		
forhøjet alaninaminotransferase ⁷	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

¹ Efter markedsføring er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med pioglitazon. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og urticaria.

² Synsforstyrrelse er primært blevet indberettet tidligt i behandlingsforløbet og er relateret til ændringer i blodglucoseværdier. Synsforstyrrelserne er forårsaget af en forbigående hævelse og en forandring af linsens brydningsindeks. Synsforstyrrelser er også set med andre antidiabetika.

³ Der blev rapporteret ødemer hos 6-9% af patienterne, der blev behandlet i et år med pioglitazon i kontrollerede kliniske undersøgelser. Hyppigheden af ødemer i de sammenlignende grupper (sulfonylurinstof, metformin) var 2-5%. De rapporterede ødemer var generelt milde til moderate og krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

⁴ I kontrollerede kliniske undersøgelser er hyppigheden af rapporteret hjerteinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurinstof-grupperne, men var forøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6% højere med pioglitazon end med

placebo. Dette førte imidlertid ikke til øget dødelighed i dette studie. Hos de patienter, der fik pioglitazon og insulin i dette studie, var procentdelen af patienter med hjertesvigt højere hos patienterne ≥ 65 år end hos patienterne under 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos de patienter, der fik insulin uden pioglitazon, var incidensen af hjertesvigt 8,2 % hos patienter ≥ 65 år og 4,0 % hos patienter under 65 år. Der er rapporteret om hjerterinsufficiens under anvendelse af pioglitazon post-marketing og hyppigere, når pioglitazon bruges i kombinationsbehandling med insulin og hos patienter med tidligere hjerterinsufficiens.

⁵ Der blev udført en poolanalyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparator-kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe, der blev behandlet i op til 3,5 år. Der blev observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6%) sammenlignet med komparator (1,7%). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3%) sammenlignet med komparator (1,5%). I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1%) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5%) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7%) sammenlignet med komparator (2,1%).

⁶ I kontrollerede kliniske forsøg med aktive stoffer som sammenligning var den gennemsnitlige vægtøgning 2-3 kg i løbet af et år med pioglitazon givet som monoterapi. Lignende blev observeret i den sammenlignende gruppe, der fik sulfonylurinstof. I undersøgelser med kombinationsbehandling medførte pioglitazon givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,5 kg i løbet af et år og på 2,8 kg, hvis pioglitazon blev givet som tillæg til sulfonylurinstof. I sammenligningsgrupperne medførte sulfonylurinstof givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,3 kg, og metformin givet i tillæg til sulfonylurinstof medførte et gennemsnitligt vægttab på 1,0 kg.

⁷ I kliniske forsøg med pioglitazon var hyppigheden af et forhøjet ALAT, som var større end tre gange den øvre normalgrænse, den samme som med placebo, men mindre end det observerede i sammenligningsgrupperne med metformin og sulfonylurinstof. De gennemsnitlige niveauer af leverenzymen faldt ved behandling med pioglitazon. Efter markedsføringen er set sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymen og hepatocellulær dysfunktion. Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med letal udgang, er kausal sammenhæng ikke blevet fastslået.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I kliniske forsøg har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg dagligt. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg/dag i fire dage og derefter 180 mg/dag i syv dage var ikke associeret med nogle symptomer.

Hypoglykæmi kan forekomme i kombination med sulfonylurinstoffer eller insulin.

Behandling

Tilfælde af overdosering bør behandles symptomatisk med almindelig, understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insulin;
ATC-kode: A10BG03.

Virkningsmekanisme

Pioglitazon virkninger kan medieres af en reduktion af insulinresistensen. Pioglitazon synes at virke via aktivering af specifikke kernereceptorer (peroxisom proliferator-aktiveret receptor gamma), der medfører forøget insulinfølsomhed i lever-, fedt- og skeletmuskelceller hos dyr. Det er påvist, at behandling med pioglitazon reducerer leverens glucoseproduktion og forøger den perifere deponering af glucose i tilfælde af insulinresistens.

Farmakodynamisk virkning

Reguleringen af fastende og postprandialt blodsukker forbedres hos patienter med type 2-diabetes mellitus. Den forbedrede blodsukkerregulering er associeret med en reduktion af både fastende og postprandiale insulinkoncentrationer i plasma.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et klinisk forsøg, hvor pioglitazon blev sammenlignet med gliclazid, begge som monoterapi, blev forlænget til en varighed af to år, for at undersøge hvornår behandlingen svigter (defineret som forekomst af $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ efter de første seks måneders behandling). Kaplan-Meier analyse viste kortere tid til behandlingssvigt hos patienter behandlet med gliclazid sammenlignet med pioglitazon. Efter to år var glykæmisk kontrol (defineret som $HbA_{1c} < 8,0\%$) opretholdt hos 69% af patienterne behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50% af patienterne behandlet med gliclazid.

I et to års forsøg med kombinationsbehandling sammenlignes pioglitazon med gliclazid, når behandlingen blev adderet til metformin. Her viste glykæmiske kontrolmålinger (målt som middelændringer i HbA_{1c} fra baseline), at de var omtrentlig de samme de to grupper imellem efter et år. Hastigheden, hvorved forringelsen af HbA_{1c} i løbet af det andet år skete, var lavere med pioglitazon end med gliclazid.

I et placebo kontrolleret forsøg blev patienter med utilstrækkelig glykæmisk regulering på trods af en tre måneders insulinoptimeringsperiode randomiseret til pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Patienter, der fik pioglitazon, havde en gennemsnitlig reduktion af HbA_{1c} på 0,45% sammenlignet med de patienter, der fortsatte på insulin alene, samtidig sås en reduktion af insulin dosis hos de pioglitazon behandlede.

En HOMA analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske undersøgelser af en varighed på to år har vist at denne effekt bibeholdes.

Pioglitazon gav konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin forholdet sammenlignet med baseline i kliniske forsøg løbende over et år.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi *versus* placebo) er blevet undersøgt i et mindre 18 ugers klinisk forsøg hos type 2-diabetikere. Pioglitazon blev forbundet med en signifikant vægtstigning. Mængden af visceralt fedt blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i fedtdistributionen ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske forsøg blev der observeret en reduktion af niveauer af total plasma triglycerider, frie fedtsyrer og en øgning af HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var små, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauer.

I kliniske forsøg af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon total plasma triglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der blev set reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers forsøg reducerede pioglitazon såvel faste triglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi gennem en Effekt på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitazons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

I PROactive, et kardiovaskulær outcome forsøg, blev 5.238 patienter med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom, som blev randomiseret til pioglitazon eller placebo i tillæg til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Forsøgspopulationen havde en gennemsnitsalder på 62 år, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne fik insulin i kombination med metformin og/eller sulfonylurinstof. For at kunne deltage i forsøget skulle patienterne have haft en eller flere af følgende: hjerteinfarkt, slagtilfælde, perkutan kardiell intervention eller koronararteriel bypass graft, akut koronarsyndrom, koronar arteriel sygdom eller perifer arteriel obstruktiv sygdom.

Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft en hjerteinfarkt, og omkring 20% havde haft et slagtilfælde. Omkring halvdelen af forsøgspopulationen opfyldte mindst to af de kardiovaskulære inklusionskriterier. Næsten alle patienterne (95%) var i behandling med lægemidler for kardiovaskulær sygdom (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, calciumantagonister, nitrater, diuretika, acetylsalicylsyre, statiner og fibrater).

Selvom forsøget ikke kunne påvise dets primære endepunkt, der var en sammensætning af generel dødelighed, ikke letal hjerteinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, større benamputation, koronar revaskularisering og revaskularisering i benene, tyder resultaterne på, at der ikke er langtidskardiovaskulære følgevirkninger med hensyn til brug af pioglitazon. Forekomsten af ødemer, vægtøgning og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen øgning i dødeligheden som følge af hjerteinsvigt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med pioglitazon hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pioglitazon absorberes hurtigt efter oral indgivelse, og maksimale plasmakoncentrationer af uomdannet pioglitazon opnås som regel 2 timer efter indgivelse. Proportionale stigninger i plasmakoncentrationen sås for doser fra 2-60 mg. Steady-state opnås efter 4-7 dages dosering. Gentaget dosering resulterer ikke i akkumulation af dette stof eller af metabolitter. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed er større end 80%.

Fordeling

Det beregnede fordelingsvolumen hos mennesker er 0,25 l/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter har en høj bindingsgrad til plasmaprotein (>99%).

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylen grupper. Dette sker fortrinsvis via cytochrom P450 2C8, selvom andre isoformer kan være

involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. På dette grundlag er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

In vitro-undersøgelser har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen undertype af cytochrom P450. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare P450-isoenzymer 1A, 2C8/9 og 3A4 hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) eller rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

Efter oral indgivelse af radioaktivt mærket pioglitazon hos mennesker gen fandtes den mærkede del hovedsagelig i fæces (55%) og i en mindre mængde i urin (45%). Hos dyr kan der kun påvises en lille mængde uomdannet pioglitazon i enten urin eller fæces. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for uomdannet pioglitazon er hos mennesket 5-6 timer og for dets samlede, aktive metabolitter 16-23 timer.

Ældre

Steady-state-farmakokinetik er ens hos patienter på 65 år og derover og unge personer.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er plasmakoncentrationerne af pioglitazon og dets metabolitter lavere end dem, der ses hos personer med normal nyrefunktion, men orale clearance af moderstoffet er den samme. Koncentrationen af frit (ubundet) pioglitazon er således uændret.

Nedsat leverfunktion

Den totale plasmakoncentration af pioglitazon er uændret, men med øget fordelingsvolumen. Intrinsic clearance reduceres derfor kombineret med en større ubundet fraktion af pioglitazon.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske forsøg sås plasmavolumenforøgelse med fortynding af blodet, anæmi og reversibel, excentrisk hypertrofi af hjertet, konsistent efter gentagen dosering til mus, rotter, hunde og aber. Derudover blev der observeret øget fedtaflejring og -infiltration. Disse fund blev observeret i forskellige dyrearter ved plasmakoncentrationer ≤ 4 gange den kliniske udsættelse. Forsinket fostervækst var tydelig i dyreforsøg med pioglitazon. Dette skyldtes, at pioglitazon mindskede den materielle hyperinsulinæmi og øgede insulinresistensen, som optræder under graviditet og derved reducerer tilgængeligheden af metaboliske substrater til fostervækst.

Pioglitazon var uden genotoksisk potentiale ved et omfattende batteri af genotoksicitetsundersøgelser *in vivo* og *in vitro*. Der sås øget incidens af hyperplasi (hos hanner og hunner) og tumorer (hos hanner) i urinblærens epitel hos rotter behandlet med pioglitazon i op til 2 år.

Dannelse og forekomst af nyresten med efterfølgende irritation og hyperplasi blev angivet som det mekanistiske grundlag for det observerede tumorfremkaldende respons hos hanrotter. Et 24-måneders mekanistisk forsøg med hanrotter viste, at administration af pioglitazon medførte en øget incidens af

hyperplastiske forandringer i blæren. Tilsætning af syre til kosten reducerede tumorincidensen signifikant, men eliminerede ikke tumordannelse helt. Tilstedeværelse af mikrokrystaller forværrede det hyperplastiske respons, men ansås ikke for at være den primære årsag til de hyperplastiske forandringer. Det kan ikke udelukkes, at påvisning af tumordannelse hos hanrotter har relevans for mennesker.

Der var intet tumorfremkaldende respons hos mus af begge køn. Hyperplasi af urinblæren sås ikke hos hunde eller aber behandlet med pioglitazon i op til 12 måneder.

I en dyremodel af familiær adenomatøs polyposis (FAP) behandlet med to andre thiazolidindioner øgedestumormangfoldigheden i kolon. Relevansen af disse fund er ukendt.

Miljørisikovurdering: Der forventes ingen virkninger på miljøet fra klinisk anvendelse af pioglitazon.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger (OPA/Al/PVC-Al-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 98 tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

14 tabletter: EU/1/11/721/015

28 tabletter: EU/1/11/721/016
30 tabletter: EU/1/11/721/017
56 tabletter: EU/1/11/721/018
60 tabletter: EU/1/11/721/019
90 tabletter: EU/1/11/721/020
98 tabletter: EU/1/11/721/021

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21/3/2012
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

På tidspunktet for udstedelsen af markedsføringstilladelsen er det ikke påkrævet, at der fremsendes PSUR'er for dette lægemiddel. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal imidlertid fremsende PSUR'er, såfremt lægemidlet bliver inkluderet på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
 - når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- ### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for undervisningsmateriale til alle læger, som forventes at ordinere/anvende pioglitazon. Inden distribution af ordineringsvejledning i hvert medlemsland

skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med den nationale lægemiddelmyndighed godkende indhold og format af uddannelsesmateriale sammen med en kommunikationsplan.

- Dette uddannelsesmateriale har til hensigt at styrke opmærksomheden om betydningsfulde identificerede risici for blærecancer og hjertesvigt og de samlede anbefalinger beregnet på at optimere marginen for fordele og ulemper på patientniveau.
- Uddannelsesmateriale til lægerne skal indeholde: produktresuméet, indlægssedlen og en ordinationsvejledning.

Ordinationsvejledningen skal belyse følgende:

- Kriterier for udvælgelse af patienter, herunder at pioglitazon ikke bør anvendes som førstevalgsbehandling og understregning af behovet for regelmæssig kontrol af behandlingens gavn.
- Risikoen for blærecancer og relevante anvisninger for risikominimering.
- Risikoen for hjertesvigt og relevante anvisninger for risikominimering.
- Forsigtighed ved anvendelse til ældre set i lyset af aldersrelaterede risici (især blærecancer, frakturer og hjertesvigt).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paglitaz 15 mg tabletter

Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet.

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

14 tabletter: EU/1/11/721/001
28 tabletter: EU/1/11/721/002
30 tabletter: EU/1/11/721/003
56 tabletter: EU/1/11/721/004
60 tabletter: EU/1/11/721/005
90 tabletter: EU/1/11/721/006
98 tabletter: EU/1/11/721/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Paglitaz 15 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paglitaz 15 mg tabletter

Pioglitazone

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paglitaz 30 mg tabletter

Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet.

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

14 tabletter: EU/1/11/721/008
28 tabletter: EU/1/11/721/009
30 tabletter: EU/1/11/721/010
56 tabletter: EU/1/11/721/011
60 tabletter: EU/1/11/721/012
90 tabletter: EU/1/11/721/013
98 tabletter: EU/1/11/721/014

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Paglitaz 30 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paglitaz 30 mg tabletter

Pioglitazone

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paglitaz 45 mg tabletter

Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet.

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

14 tabletter: EU/1/11/721/015
28 tabletter: EU/1/11/721/016
30 tabletter: EU/1/11/721/017
56 tabletter: EU/1/11/721/018
60 tabletter: EU/1/11/721/019
90 tabletter: EU/1/11/721/020
98 tabletter: EU/1/11/721/021

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Paglitaz 45 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paglitaz 45 mg tabletter

Pioglitazone

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Paglitaz 15 mg tabletter

pioglitazon

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Paglitaz til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Paglitaz
3. Sådan skal du tage Paglitaz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Virkning og anvendelse

Paglitaz indeholder pioglitazon. Det er medicin mod sukkersyge og anvendes til behandling af type 2-diabetes mellitus (ikke-insulinkrævende sukkersyge), når metformin ikke er egnet eller ikke har haft tilstrækkelig virkning. Type 2-diabetes mellitus er den diabetesform, der normalt udvikler sig i voksenalderen.

Paglitaz hjælper med at kontrollere sukkerniveauet i dit blod, hvis du har type 2-diabetes, ved at hjælpe din krop til bedre at udnytte den insulin, kroppen producerer. Når du har taget Paglitaz i 3-6 måneder, vil din læge undersøge, om medicinen virker.

Paglitaz kan anvendes alene til patienter, som ikke er i stand til at tage metformin, og hos hvem diæt og motion ikke har været i stand til at kontrollere blodsukkeret, eller det kan anvendes som supplement til andre lægemidler (såsom metformin, sulfonylurinstof eller insulin), hvis disse ikke har været i stand til at kontrollere blodsukkeret tilstrækkeligt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Paglitaz

Tag ikke Paglitaz

- hvis du er allergisk over for pioglitazon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Paglitaz. (angivet i punkt 6).
- hvis du lider af hjertesvigt eller tidligere har haft hjertesvigt.
- hvis du har leversygdom.
- hvis du har haft diabetisk ketoacidose (en komplikation ved diabetes, der medfører hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning).
- hvis du har eller nogensinde har haft blærekræft.
- hvis du har blod i urinen, og din læge ikke har undersøgt årsagen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Paglitaz:

- hvis du har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis du er over 75 år. Hvis De tager antiinflammatoriske (betændelseshæmmende) lægemidler, som også kan forårsage væskeophobning og hævelse, skal De også fortælle det til lægen.
- hvis du lider af en særlig diabetisk øjenlidelse, som hedder makulaødem (væskeansamling i det bagerste af øjet).
- hvis du har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for at du bliver gravid, fordi du kan få ægløsning igen, når du tager Paglitaz. Hvis dette er relevant for dig, skal du anvende sikker prævention, så du undgår uønsket graviditet.
- hvis du har problemer med din lever eller dit hjerte. Før du begynder at tage Paglitaz, vil du få taget en blodprøve til kontrol af leverfunktionen. Denne kontrol skal måske udføres løbende. Nogle patienter, som har haft type 2-diabetes i mange år og samtidig har hjertesygdom, eller som har haft et slagtilfælde, har udviklet hjertesvigt, når de blev behandlet med Paglitaz og insulin samtidig. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis du oplever tegn på hjertesvigt såsom usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer).

Hvis du tager Paglitaz sammen med anden diabetesmedicin, er der en større risiko for, at dit blodsukker falder til under det normale niveau (hypoglykæmi).

Du kan også få blodmangel (anæmi).

Knoglebrud

Der er set et øget antal knoglebrud hos patienter, særligt kvinder, der tog pioglitazon. Din læge vil tage dette i betragtning ved planlægning af din behandling.

Børn og teenagere

Børn under 18 år må normalt ikke få Paglitaz.

Brug af anden medicin sammen med Paglitaz

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du kan normalt fortsætte med at tage anden medicin, mens du får Paglitaz. Visse typer medicin er dog særlig tilbøjelige til at påvirke blodsukkeret:

- gemfibrozil (til at sænke kolesteroltallet)
- rifampicin (mod tuberkulose og andre infektioner)

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du får et af disse lægemidler. Du vil få kontrolleret blodsukkeret og det kan være, at du skal have ændret dosis af Paglitaz.

Brug af Paglitaz sammen med mad og drikke

Du kan tage dine tabletter i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt. Du skal tage tabletterne med et glas vand.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Din læge vil råde dig til at stoppe med at tage denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pioglitazon vil ikke påvirke din evne til at køre bil eller arbejde med maskiner. Vær forsigtig, hvis du får synsforstyrrelser.

Paglitaz indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Paglitaz

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er 1 tablet én gang daglig. Om nødvendigt kan din læge give dig besked på at tage en anden dosis. Tal med lægen, hvis du har indtryk af, at effekten af Paglitaz er for svag.

Når Paglitaz tages sammen med andre lægemidler, der anvendes til behandling af sukkersyge (f.eks. insulin, chlorpropamid, glibenclamid, gliclazid, tolbutamid), vil din læge give dig besked på, om du skal tage en mindre dosis af lægemidlerne.

Din læge vil bede dig om at få taget blodprøver periodevis, mens du er i behandling med Paglitaz. Dette sker for at checke, at din lever fungerer normalt.

Hvis du følger en diabetesdiæt, skal du fortsætte med denne, mens du tager Paglitaz.

Din vægt bør checkes med jævne mellemrum; hvis din vægt stiger, underret da din læge.

Brug til børn og unge

Brug til børn under 18 år frarådes.

Hvis du har taget for meget Paglitaz

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du ved en fejltagelse har taget for mange tabletter, eller hvis en anden eller et barn tager din medicin.

Blodsukkeret kan derved falde til under det normale niveau og kan bringes til at stige igen ved indtagelse af sukker. Det anbefales, at du altid medbringer sukkerknaller, slik, kiks eller sød frugtjuice.

Hvis du har glemt at tage Paglitaz

Tag Paglitaz dagligt som foreskrevet. Hvis du glemmer en dosis, skal du imidlertid bare fortsætte med den næste dosis som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkeltdoser.

Hvis du holder op med at tage Paglitaz

For at opnå den ønskede virkning skal du tage Paglitaz hver dag. Hvis du holder op med at tage Paglitaz, kan dit blodsukker stige. Tal med lægen, før du stopper behandlingen.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvigt har været almindeligt forekommende (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) hos patienter, der tager Paglitaz i kombination med insulin. Symptomerne er usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller

lokale væskeansamlinger (ødemer). Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever nogle af disse bivirkninger, særligt hvis du er over 65 år.

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer) hos patienter, der tager Paglitaz. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen, smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis du oplever nogen af disse symptomer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge.

Lokale væskeansamlinger (ødemer) har ligeledes været meget almindeligt forekommende hos patienter, der tager Paglitaz i kombination med insulin. Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever denne bivirkning.

Knoglebrud har været almindeligt forekommende (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) hos kvinder, der tager Paglitaz. Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever denne bivirkning.

Synsforstyrrelser på grund af hævelse (eller væske) bagest i øjet (hyppigheden er ukendt) er ligeledes blevet indberettet hos patienter, der tager Paglitaz. Hvis du får disse symptomer for første gang, eller hvis de bliver værre, skal du kontakte lægen snarest muligt. Du skal også kontakte din læge hurtigst muligt, hvis du allerede har sløret syn, og symptomerne forværres.

Der er rapporteret om allergiske reaktioner (hyppighed ikke kendt) hos patienter, der tager Paglitaz. Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, herunder nældefeber og hævelse af ansigtet, læber, tunge eller svælg, der kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær, skal du afbryde behandlingen og kontakte en læge så hurtigt som muligt.

Andre bivirkninger, der er forekommet hos nogle patienter, når de har taget Paglitaz:

almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtstigning
- følelsesløshed

ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- bihulebetændelse (sinusitis)
- søvnløshed (insomni)

ikke kendt (hyppigheden kan ikke bedømmes ud fra de forhåndenværende data)

- forhøjede leverenzzymer
- allergiske reaktioner

Andre bivirkninger, der er forekommet hos nogle patienter, når de har taget Paglitaz sammen med anden medicin mod diabetes:

meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- svimmelhed
- ledsmerter
- impotens
- rygsmerter

- kortåndethed
- mindre fald i de røde blodlegemer (blodmangel)
- luftafgang fra tarmen

ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- sukker i urinen, protein i urinen
- forhøjede enzymtal
- svimmelhed, hvor verden drejer rundt (vertigo)
- svedudbrud
- træthed
- øget appetit

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Paglitaz efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Paglitaz indeholder:

- Aktivt stof: pioglitazon. Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat (E572).

Udseende og pakningsstørrelser

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, med skrå kanter og præget med "15" på den ene side af tabletten (diameter 7,0 mm)

Tabletterne leveres i blisterpakninger med à 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Fremstiller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Paglitaz, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere oplysninger om Paglitaz på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Paglitaz 30 mg tabletter

pioglitazon

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Paglitaz til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Paglitaz
3. Sådan skal du tage Paglitaz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Paglitaz indeholder pioglitazon. Det er medicin mod sukkersyge og anvendes til behandling af type 2-diabetes mellitus (ikke-insulinkrævende sukkersyge), når metformin ikke er egnet eller ikke har haft tilstrækkelig virkning. Type 2-diabetes mellitus er den diabetesform, der normalt udvikler sig i voksenalderen.

Paglitaz hjælper med at kontrollere sukkerniveauet i dit blod, hvis du har type 2-diabetes, ved at hjælpe din krop til bedre at udnytte den insulin, kroppen producerer. Når du har taget Paglitaz i 3-6 måneder, vil din læge undersøge, om medicinen virker.

Paglitaz kan anvendes alene til patienter, som ikke er i stand til at tage metformin, og hos hvem diæt og motion ikke har været i stand til at kontrollere blodsukkeret, eller det kan anvendes som supplement til andre lægemidler (såsom metformin, sulfonylurinstof eller insulin), hvis disse ikke har været i stand til at kontrollere blodsukkeret tilstrækkeligt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Paglitaz

Tag ikke Paglitaz

- hvis du er allergisk over for pioglitazon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Paglitaz (angivet i punkt 6).
- hvis du lider af hjertesvigt eller tidligere har haft hjertesvigt.
- hvis du har leversygdom.
- hvis du har haft diabetisk ketoacidose (en komplikation ved diabetes, der giver hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning).
- hvis du har eller nogensinde har haft blærekræft.
- hvis du har blod i urinen, og din læge ikke har undersøgt årsagen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Paglitaz:

- hvis du har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis du er over 75 år. Hvis De tager antiinflammatoriske (betændelseshæmmende) lægemidler, som også kan forårsage væskeophobning og hævelse, skal De også fortælle det til lægen.
- hvis du lider af en særlig diabetisk øjenlidelse, som hedder makulaødem (væskeansamling i det bagerste af øjet).
- hvis du har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for at du bliver gravid, fordi du kan få ægløsning igen, når du tager Paglitaz. Hvis dette er relevant for dig skal du anvende sikker prævention, så du undgår uønsket graviditet.
- hvis du har problemer med din lever eller dit hjerte. Før du begynder at tage Paglitaz, vil du få taget en blodprøve til kontrol af leverfunktionen. Denne kontrol skal måske udføres løbende. Nogle patienter, som har haft type 2-diabetes i mange år og samtidig har hjertesygdom, eller som har haft et slagtilfælde, har udviklet hjertesvigt, når de blev behandlet med Paglitaz og insulin samtidig. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis du oplever tegn på hjertesvigt såsom usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer).

Hvis du tager Paglitaz sammen med anden diabetesmedicin, er der en større risiko for, at dit blodsukker falder til under det normale niveau (hypoglykæmi).

Du kan også få blodmangel (anæmi).

Knoglebrud

Der er set et øget antal knoglebrud hos patienter, særligt kvinder, der tog pioglitazon. Din læge vil tage dette i betragtning ved planlægning af din behandling.

Børn og teenagere

Børn under 18 år må normalt ikke få Paglitaz.

Brug af anden medicin sammen med Paglitaz

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du kan normalt fortsætte med at tage anden medicin, mens du får Paglitaz. Visse typer medicin er dog særlig tilbøjelige til at påvirke blodsukkeret:

- gemfibrozil (til at sænke kolesteroltallet)
- rifampicin (mod tuberkulose og andre infektioner)

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du får et af disse lægemidler.

Du vil få kontrolleret blodsukkeret og det kan være, at du skal have ændret dosis af Paglitaz.

Brug af Paglitaz sammen med mad og drikke

Du kan tage dine tabletter i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt. Du skal tage tabletterne med et glas vand.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil råde dig til at stoppe med at tage denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pioglitazon vil ikke påvirke din evne til at køre bil eller arbejde med maskiner. Vær forsigtig, hvis du får synsforstyrrelser.

Paglitaz indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Paglitaz

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er 1 tablet én gang daglig. Om nødvendigt kan din læge give dig besked på at tage en anden dosis. Tal med lægen, hvis du har indtryk af, at effekten af Paglitaz er for svag.

Når Paglitaz tages sammen med andre lægemidler, der anvendes til behandling af sukkersyge (f.eks. insulin, chlorpropamid, glibenclamid, gliclazid, tolbutamid), vil din læge give dig besked på, om du skal tage en mindre dosis af lægemidlerne.

Din læge vil bede dig om at få taget blodprøver periodevis, mens du er i behandling med Paglitaz. Dette sker for at checke, at din lever fungerer normalt.

Hvis du følger en diabetesdiæt, skal du fortsætte med denne, mens du tager Paglitaz.

Din vægt bør checkes med jævne mellemrum; hvis din vægt stiger, underret da din læge.

Brug til børn og unge

Brug til børn under 18 år frarådes.

Hvis du har taget for meget Paglitaz

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du ved en fejltagelse har taget for mange tabletter, eller hvis en anden eller et barn tager din medicin.

Blodsukkeret kan derved falde til under det normale niveau og kan bringes til at stige igen ved indtagelse af sukker. Det anbefales, at du altid medbringer sukkerkvalder, slik, kiks eller sød frugtjuice.

Hvis du har glemt at tage Paglitaz

Tag Paglitaz dagligt som foreskrevet. Hvis du glemmer en dosis, skal du imidlertid bare fortsætte med den næste dosis som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkeltdoser.

Hvis du holder op med at tage Paglitaz

For at opnå den ønskede virkning skal du tage Paglitaz hver dag. Hvis du holder op med at tage Paglitaz, kan dit blodsukker stige. Tal med lægen, før du stopper behandlingen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvigt har været almindeligt forekommende (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) hos patienter, der tager Paglitaz i kombination med insulin. Symptomerne er usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller

lokale væskeansamlinger (ødemer). Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever nogle af disse bivirkninger særligt hvis du er over 65 år.

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer) hos patienter, der tager Paglitaz. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen, smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis du oplever nogen af disse symptomer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge.

Lokale væskeansamlinger (ødemer) har ligeledes været meget almindeligt forekommende hos patienter, der tager Paglitaz i kombination med insulin. Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever denne bivirkning.

Knoglebrud har været almindeligt forekommende (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) hos kvinder, der tager Paglitaz. Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever denne bivirkning.

Synsforstyrrelser på grund af hævelse (eller væske) bagest i øjet (hyppigheden er ukendt) er ligeledes blevet indberettet hos patienter, der tager Paglitaz. Hvis du får disse symptomer for første gang, eller hvis de bliver værre, skal du kontakte lægen snarest muligt. Du skal også kontakte din læge hurtigst muligt, hvis du allerede har sløret syn, og symptomerne forværres.

Der er rapporteret om allergiske reaktioner (hyppighed ikke kendt) hos patienter, der tager Paglitaz. Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, herunder nældefeber og hævelse af ansigtet, læber, tunge eller svælg, der kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær, skal du afbryde behandlingen og kontakte en læge så hurtigt som muligt.

Andre bivirkninger, der er forekommet hos nogle patienter, når de har taget Paglitaz:

almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtstigning
- følelsesløshed

ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- bihulebetændelse (sinusitis)
- søvnløshed (insomni)

ikke kendt (hyppigheden kan ikke bedømmes ud fra de forhåndenværende data)

- forhøjede leverenzzymer
- allergiske reaktioner

Andre bivirkninger, der er forekommet hos nogle patienter, når de har taget Paglitaz sammen med anden medicin mod diabetes:

meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- svimmelhed
- ledsmerter
- impotens
- rygsmerter

- kortåndethed
- mindre fald i de røde blodlegemer (blodmangel)
- luftafgang fra tarmen

ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- sukker i urinen, protein i urinen
- forhøjede enzyntal
- svimmelhed, hvor verden drejer rundt (vertigo)
- svedudbrud
- træthed
- øget appetit

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Paglitaz efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Paglitaz indeholder:

- Aktivt stof: pioglitazon. Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat (E572).

Udseende og pakningsstørrelser

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, med skrå kanter (diameter 8,0 mm)

Tabletterne leveres i blisterpakninger med à 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Fremstiller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Hvis du vil ønsker yderligere oplysninger om Paglitaz, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere oplysninger om Paglitaz på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Paglitaz 45 mg tabletter

pioglitazon

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Paglitaz til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Paglitaz
3. Sådan skal du tage Paglitaz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Paglitaz indeholder pioglitazon. Det er medicin mod sukkersyge og anvendes til behandling af type 2-diabetes mellitus (ikke-insulinkrævende sukkersyge), når metformin ikke er egnet eller ikke har haft tilstrækkelig virkning. Type 2-diabetes mellitus er den diabetesform, der normalt udvikler sig i voksenalderen.

Paglitaz hjælper med at kontrollere sukkerniveauet i dit blod, hvis du har type 2-diabetes, ved at hjælpe din krop til bedre at udnytte den insulin, kroppen producerer. Når du har taget Paglitaz i 3-6 måneder, vil din læge undersøge, om medicinen virker.

Paglitaz kan anvendes alene til patienter, som ikke er i stand til at tage metformin, og hos hvem diæt og motion ikke har været i stand til at kontrollere blodsukkeret, eller det kan anvendes som supplement til andre lægemidler (såsom metformin, sulfonylurinstof eller insulin), hvis disse ikke har været i stand til at kontrollere blodsukkeret tilstrækkeligt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Paglitaz

Tag ikke Paglitaz

- hvis du er allergisk over for pioglitazon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Paglitaz. (angivet i punkt 6).
- hvis du lider af hjertesvigt eller tidligere har haft hjertesvigt.
- hvis du har leversygdom.
- hvis du har haft diabetisk ketoacidose (en komplikation ved diabetes, der giver hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning).
- hvis du har eller nogensinde har haft blærekræft.
- hvis du har blod i urinen, og din læge ikke har undersøgt årsagen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Paglitaz:

- hvis du har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis du er over 75 år. Hvis De tager antiinflammatoriske (betændelseshæmmende) lægemidler, som også kan forårsage væskeophobning og hævelse, skal De også fortælle det til lægen.
- hvis du lider af en diabetisk øjenlidelse, som hedder makulaødem (væskeansamling i det bagerste af øjet).
- hvis du har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for at du bliver gravid, fordi du kan få ægløsning igen, når du tager Paglitaz. Hvis dette er relevant for dig skal du anvende sikker prævention, så du undgår uønsket graviditet.
- hvis du har problemer med din lever eller dit hjerte. Før du begynder at tage Paglitaz, vil du få taget en blodprøve til kontrol af leverfunktionen. Denne kontrol skal måske udføres løbende. Nogle patienter, som har haft type 2-diabetes i mange år og samtidig har hjertesygdom, eller som har haft et slagtilfælde, har udviklet hjertesvigt, når de blev behandlet med Paglitaz og insulin samtidig. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis du oplever tegn på hjertesvigt såsom usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer).

Hvis du tager Paglitaz sammen med anden diabetesmedicin, er der en større risiko for, at dit blodsukker falder til under det normale niveau (hypoglykæmi).

Du kan også få blodmangel (anæmi).

Knoglebrud

Der er set et øget antal knoglebrud hos patienter, særligt kvinder, der tog pioglitazon. Din læge vil tage dette i betragtning ved planlægning af din behandling.

Børn og teenagere

Børn under 18 år må normalt ikke få Paglitaz.

Brug af anden medicin sammen med Paglitaz

Fortæl det altid til lægen eller på apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du kan normalt fortsætte med at tage anden medicin, mens du får Paglitaz. Visse typer medicin er dog særlig tilbøjelige til at påvirke blodsukkeret:

- gemfibrozil (til at sænke kolesteroltallet)
- rifampicin (mod tuberkulose og andre infektioner)

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du får et af disse lægemidler.

Du vil få kontrolleret blodsukkeret og det kan være, at du skal have ændret dosis af Paglitaz.

Brug af Paglitaz sammen med mad og drikke

Du kan tage dine tabletter i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt. Du skal tage tabletterne med et glas vand.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Din læge vil råde dig til at stoppe med at tage denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pioglitazon vil ikke påvirke din evne til at køre bil eller arbejde med maskiner. Vær forsigtig, hvis du får

synsforstyrrelser.

Paglitaz indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Paglitaz

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er 1 tablet én gang daglig. Om nødvendigt kan din læge give dig besked på at tage en anden dosis. Tal med lægen, hvis du har indtryk af, at effekten af Paglitaz er for svag.

Når Paglitaz tages sammen andre lægemidler, behandling af sukkersyge (f.eks. insulin, chlorpropamid, glibenclamid, gliclazid, tolbutamid), vil din læge give dig besked på, om du skal tage en mindre dosis af lægemidlerne.

Din læge vil bede dig om at få taget blodprøver periodevis, mens du er i behandling med Paglitaz. Dette sker for at checke, at din lever fungerer normalt.

Hvis du følger en diabetesdiæt, skal du fortsætte med denne, mens du tager Paglitaz.

Din vægt bør checkes med jævne mellemrum; hvis din vægt stiger, underret da din læge.

Brug til børn og unge

Brug til børn under 18 år frarådes.

Hvis du har taget for meget Paglitaz

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du ved en fejltagelse har taget for mange tabletter, eller hvis en anden eller et barn tager din medicin.

Blodsukkeret kan derved falde til under det normale niveau og kan bringes til at stige igen ved indtagelse af sukker.

Det anbefales, at du altid medbringer sukkerknalder, slik, kiks eller sød frugtjuice.

Hvis du har glemt at tage Paglitaz

Tag Paglitaz dagligt som foreskrevet. Hvis du glemmer en dosis, skal du imidlertid bare fortsætte med den næste dosis som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkeltdoser.

Hvis du holder op med at tage Paglitaz

For at opnå den ønskede virkning skal du tage Paglitaz hver dag. Hvis du holder op med at tage Paglitaz, kan dit blodsukker stige. Tal med lægen, før du stopper behandlingen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvigt har været almindeligt forekommende (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) hos patienter, der tager Paglitaz i kombination med insulin. Symptomerne er usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer). Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever nogle af disse bivirkninger særligt hvis du er over 65 år.

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer) hos patienter, der tager Paglitaz. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen, smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis du oplever nogen af disse symptomer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge.

Lokale væskeansamlinger (ødemer) har ligeledes været meget almindeligt forekommende hos patienter, der tager Paglitaz i kombination med insulin. Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever denne bivirkning.

Knoglebrud har været almindeligt forekommende (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) hos kvinder, der tager Paglitaz. Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever denne bivirkning.

Synsforstyrrelser på grund af hævelse (eller væske) bagest i øjet (hyppigheden er ukendt) er ligeledes blevet indberettet hos patienter, der tager Paglitaz. Hvis du får disse symptomer for første gang, eller hvis de bliver værre, skal du kontakte lægen snarest muligt. Du skal også kontakte din læge hurtigst muligt, hvis du allerede har sløret syn, og symptomerne forværres.

Der er rapporteret om allergiske reaktioner (hyppighed ikke kendt) hos patienter, der tager Paglitaz. Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, herunder nældefeber og hævelse af ansigtet, læber, tunge eller svælg, der kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær, skal du afbryde behandlingen og kontakte en læge så hurtigt som muligt.

Andre bivirkninger, der er forekommet hos nogle patienter, når de har taget Paglitaz:

almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtstigning
- følelsesløshed

ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- bihulebetændelse (sinusitis)
- søvnløshed (insomni)

ikke kendt (hyppigheden kan ikke bedømmes ud fra de forhåndenværende data)

- forhøjede leverenzymmer
- allergiske reaktioner

Andre bivirkninger, der er forekommet hos nogle patienter, når de har taget Paglitaz sammen med anden medicin mod diabetes:

meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- svimmelhed
- ledsmerter

- impotens
- rygsmerter
- kortåndethed
- mindre fald i de røde blodlegemer (blodmangel)
- luftafgang fra tarmen

ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- sukker i urinen, protein i urinen
- forhøjede enzymtal
- svimmelhed, hvor verden drejer rundt (vertigo)
- svedudbrud
- træthed
- øget appetit

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Paglitaz efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Paglitaz indeholder:

- Aktivt stof: pioglitazon. Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellosematrium, magnesiumstearat (E572).

Udseende og pakningsstørrelser

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, med skrå kanter og præget med "45" på den ene side af tabletten (diameter 10,0 mm)

Tabletterne leveres i blisterpakninger med à 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Fremstillere

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Paglitaz, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

KRKA Sverige AB

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere information om Paglitaz på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret