BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pioglitazon Actavis 15 mg tabletter
Pioglitazon Actavis 30 mg tabletter
Pioglitazon Actavis 45 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Pioglitazon Actavis 15 mg tabletter
Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver tablet indeholder 37,77 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Pioglitazon Actavis 30 mg tabletter
Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver tablet indeholder 75,54 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Pioglitazon Actavis 45 mg tabletter
Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver tablet indeholder 113,31 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Pioglitazon Actavis 15 mg tabletter
Tabletterne er hvide, runde, flade, skråkantede, 5,5 mm i diameter og mærket med 'TZ15' på den ene side.

Pioglitazon Actavis 30 mg tabletter
Tabletterne er hvide, runde, flade, skråkantede, 7 mm i diameter og mærket med 'TZ30' på den ene side.

Pioglitazon Actavis 45 mg tabletter
Tabletterne er hvide, runde, flade, skråkantede, 8 mm i diameter og mærket med 'TZ45' på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pioglitazon er indiceret som anden- 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 initiering af behandlingen med pioglitazon bør patienten revurderes efter 3 til 6 måneder for at vurdere tilstrækkeligheden af respons på behandlingen (fx reduktion i HbA1c). Hos patienter, der ikke er i stand til at opnå et tilfredsstillende respons bør behandling med pioglitazon seponeres. I lyset af mulige risici med langvarig behandling bør lægen bekræfte ved efterfølgende undersøgelser at fordelen ved brug af pioglitazon er opretholdt (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Pioglitazon behandling 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 patienter oplever hypoglykæmi, bør insulin dosis nedsættes.

Særlige populationer

Ældre

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

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.

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Pioglitazon-tabletter indtages peroralt en 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
- nuværende eller tidligere blærekræft
- ubehandlet makroskopisk hæmaturi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødemer og hjerteinsufficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjerteinsufficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjerteinsufficiens (f.eks. tidligere hjerteinfarkt eller symptomgivende koronar arteriel sygdom eller ældre), bør lægen starte med den lavest tilgængelige dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjerteinsufficiens, vægtøgning og ødemer. Dette gælder især patienter med nedsat kardiel arbejdskapacitet. Efter markedsføringen har der været indrapporteret tilfælde af hjerteinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin, eller hvor pioglitazon har været anvendt hos patienter der tidligere har haft hjerteinsufficiens. Patienterne bør observeres for på tegn og symptomer på hjerteinsufficiens, 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-steroide antiinflammatoriske lægemidler, inklusive selektive COX-2-hæmmere. Pioglitazon bør seponeres, hvis der opstår en forværring i hjertestatus.

En kardiovaskulær endepunktsstudie med pioglitazon 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 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

Samtidig brug med insulin skal overvejes med forsigtighed hos ældre på grund af en øget risiko for alvorlig hjerteinsufficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærekræft, frakturer og hjerteinsufficiens) bør fordele og ulemper overvejes med forsigtighed både før og under behandlingen af ældre.

Blærekræft

I metaanalyser ved kontrollerede kliniske forsøg med pioglitazon blev tilfælde af blærekræft rapporteret hyppigere (19 tilfælde ud af 12506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgrupperne (7 tilfælde ud af 10212, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % CI 1,11-6,31, P = 0,029). Efter udelukkelse af patienter for hvem eksponeringen for det undersøgte lægemiddel var under et år ved diagnosen af blærekræft, var der 7 tilfælde (0,06 %) med pioglitazon og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgrupperne. Epidemiologiske studier har også antydet en lille øget risiko for blærekræft hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, selv om ikke alle studier fandt en statistisk signifikant øget risiko.

Risikofaktorer for blærekræft bør vurderes før initiering af behandling med pioglitazon (risici inkluderer alder, rygehistorie, eksponering for visse faglige eller kemoterapeutiske agenter f.eks. cyclophosphamid eller forudgående strålebehandling i bækkenområdet). Før opstart af behandling med pioglitazon bør der undersøges for eventuelle makroskopisk hæmaturi.

Patienter bør rådes til straks at søge lægehjælp hvis der opstår makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer som for eksempel dysuri eller vandladningstrang, under behandlingen.

Monitorering af leverfunktion

Der er været sjældne rapporteringer 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 leverenzymer. Leverenzymer bør checkes forud for igangsættelse af behandling med pioglitazon hos alle patienter. Behandling med pioglitazon bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymer (ALT > 2,5 X øvre normal grænse) eller hos patienter med tegn på leversygdom.

Efter igangsættelse af behandling med pioglitazon anbefales det, at leverenzymer monitoreres med jævne mellemrum baseret på en klinisk vurdering. Hvis ALT-niveauer øges til 3 X den øvre normale grænse under pioglitazonbehandling, bør leverenzymniveauer vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALT-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 leverenzymer 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 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 poolet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter på pioglitazon og 7.400 patienter på 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 hos 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 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 (se pkt. 4.8).

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).

Pioglitazon Actavis 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 cytokrom P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogen undertype af cytokrom P450. Interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontraceptiva, cyclosporin, calciumkanalblokkere og HMGCoA reduktasehæmmere, 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 Actavis påvirker ikke eller kun 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. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 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.

Bivirkning	**Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger**				
		Kombinationsbehandling			
	Mono terapi	**med metformin**	**med sulfonyl-urea**	**med metformin og sulfonyl-urea**	**med insulin**
Infektioner og parasitære sygdomme					
øvre luftvejsinfektion	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
bronkitis					almindelig

sinuitis	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					
hypæstesi	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	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt
Øre og labyrint					
vertigo			ikke almindelig		
Hjerte					
hjerteinsufficiens[3]					almindelig
God-, ondartede og uspecificerede neoplasmer (inklusiv cyster og polypper)					
blærekræft	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[4]	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig

artralgi		almindelig		almindelig	almindelig
rygsmerter					almindelig

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Monoterapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonylurea	med metformin og sulfonyl-urea	med insulin
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					
ødemer[5]					meget almindelig
træthed			ikke almindelig		
Undersøgelser					
øget vægt[6]	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
forhøjet kreatinkinase				almindelig	
forhøjet laktat-dehydrogenase			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]Synsforstyrrelser 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 som det også er set med andre hypoglykæmiske behandlinger.

[3]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.

[4]Der blev udført en poolet 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 %). Der er efter markedsføring indberettet knoglefrakturer hos både mandlige og kvindelige patienter (se pkt. 4.4).

[5]Der blev rapporteret ødemer hos 6-9% af patienterne, der blev behandlet i et år med pioglitazon i kontrollerede kliniske studier. 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.

[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 leverenzymer faldt ved behandling med pioglitazon. Efter markedsføringen er set sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymer og hepatocellulær dysfunktion. Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med letal udgang, er kausal sammenhæng ikke blevet fastslået.

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

4.9 Overdosering

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

Hypoglykæmi kan forekomme i kombination med sulfonylurinstoffer eller insulin. 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.

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 glukoseproduktion og forøger den perifere deponering af glukose i tilfælde af insulinresistens.

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. 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 *vs.* 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, med 5238 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 kardiel 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, acetylsalisylsyre, 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 langtids kardiovaskulær 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 i alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger 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 cytokrom 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 cytokrom 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 genfandtes 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.

Patienter med 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 oral clearance af moderstoffet er den samme. Koncentrationen af frit (ubundet) pioglitazon er således uændret.

Patienter med 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 maternelle 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

Carmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 og 100 tabletter.

Pakningerne med 14, 28, 56, 84 og 98 tabletter indeholder blisterpakninger med forkortelser for ugedagene trykt på blisterpakningen (Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjördur
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/755/001
EU/1/12/755/002
EU/1/12/755/003
EU/1/12/755/004
EU/1/12/755/005
EU/1/12/755/006
EU/1/12/755/007
EU/1/12/755/008
EU/1/12/755/009
EU/1/12/755/010

EU/1/12/755/011
EU/1/12/755/012
EU/1/12/755/013
EU/1/12/755/014
EU/1/12/755/015
EU/1/12/755/016
EU/1/12/755/017
EU/1/12/755/018
EU/1/12/755/019
EU/1/12/755/020
EU/1/12/755/021
EU/1/12/755/022
EU/1/12/755/023
EU/1/12/755/024
EU/1/12/755/025
EU/1/12/755/026
EU/1/12/755/027

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2012
Dato for seneste fornyelse: 11. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG 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 ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Actavis Ltd.
BLB 015-016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN 3000
Malta

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

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 benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pioglitazon Actavis 15 mg tabletter

pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
50 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter
100 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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjördur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/755/001 [14 tabletter]
EU/1/12/755/002 [28 tabletter]
EU/1/12/755/003 [30 tabletter]
EU/1/12/755/004 [50 tabletter]
EU/1/12/755/005 [56 tabletter]
EU/1/12/755/006 [84 tabletter]
EU/1/12/755/007 [90 tabletter]
EU/1/12/755/008 [98 tabletter]
EU/1/12/755/009 [100 tabletter]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Pioglitazon Actavis 15 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pioglitazon Actavis 15 mg

pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf. [logo]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET (KUN FOR KALENDERISEREDE PAKNINGSSTØRRELSER MED 14, 28, 56, 84 OG 98 TABLETTER)

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pioglitazon Actavis 30 mg tabletter

pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
50 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter
100 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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjördur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/755/010 [14 tabletter]
EU/1/12/755/011 [28 tabletter]
EU/1/12/755/012 [30 tabletter]
EU/1/12/755/013 [50 tabletter]
EU/1/12/755/014 [56 tabletter]
EU/1/12/755/015 [84 tabletter]
EU/1/12/755/016 [90 tabletter]
EU/1/12/755/017 [98 tabletter]
EU/1/12/755/018 [100 tabletter]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Pioglitazon Actavis 30 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pioglitazon Actavis 30 mg

pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf. [logo]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET (KUN FOR KALENDERISEREDE PAKNINGSSTØRRELSER MED 14, 28, 56, 84 OG 98 TABLETTER)

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pioglitazon Actavis 45 mg tabletter

pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
50 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter
100 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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjördur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/755/019 [14 tabletter]
EU/1/12/755/020 [28 tabletter]
EU/1/12/755/021 [30 tabletter]
EU/1/12/755/022 [50 tabletter]
EU/1/12/755/023 [56 tabletter]
EU/1/12/755/024 [84 tabletter]
EU/1/12/755/025 [90 tabletter]
EU/1/12/755/026 [98 tabletter]
EU/1/12/755/027 [100 tabletter]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Pioglitazon Actavis 45 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pioglitazon Actavis 45 mg

pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf. [logo]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET (KUN FOR KALENDERISEREDE PAKNINGSSTØRRELSER MED 14, 28, 56, 84 OG 98 TABLETTER)

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pioglitazon Actavis 15 mg, 30 mg og 45 mg tabletter
Pioglitazon Actavis 15 mg tabletter
Pioglitazon Actavis 30 mg tabletter
Pioglitazon Actavis 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 apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Pioglitazon Actavis til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder 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 Pioglitazon Actavis.
3. Sådan skal du tage Pioglitazon Actavis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Pioglitazon Actavis 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. Din læge vil undersøge om Pioglitazon Actavis virker 3 til 6 måneder efter du starter med at tage det.

Pioglitazon Actavis 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 dette ikke har været i stand til at kontrollere blodsukkeret tilstrækkeligt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pioglitazon Actavis

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Pioglitazon Actavis:
- 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 blive gravid, fordi du kan få ægløsning igen, når du tager Pioglitazon Actavis. Hvis dette er relevant for dig, skal du anvende sikker prævention, så du undgår uønsket graviditet.
- hvis du har problemer med lever eller hjerte. Før du begynder at tage Pioglitazon Actavis, 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 pioglitazon 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 Pioglitazon Actavis 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 unge
Brug hos børn under 18 år anbefales ikke.

Brug af anden medicin sammen med Pioglitazon Actavis
Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du kan normalt blive ved med at tage anden medicin, mens du får Pioglitazon Actavis. 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 for at se, om du skal have ændret dosis af Pioglitazon Actavis.

Brug af Pioglitazon Actavis sammen med mad og drikke
Du kan tage Pioglitazon Actavis med eller uden et måltid. Du skal sluge tabletterne med et glas vand.

Graviditet og amning
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge 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.

Pioglitazon Actavis 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 Pioglitazon Actavis

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den normale start dosis er 1tablet på 15 mg eller 30 mg pioglitazon en gang daglig. Deres læge kan øge dosis til maksimalt 45 mg en gang daglig. Deres læge vil fortælle Dem hvilken dosis De skal tage. Tal med lægen, hvis du har indtryk af, at effekten af Pioglitazon Actavis er for svag.

Pioglitazon Actavis kan tages med eller uden et måltid.

Når Pioglitazon Actavis 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 Pioglitazon Actavis. Dette sker for at checke, at din lever fungerer normalt.

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

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

Hvis du har taget for mange Pioglitazon Actavis filmovertrukne tabletter
Kontakt straks 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 Pioglitazon Actavis
Tag Pioglitazon Actavis dagligt som foreskrevet. Hvis du glemmer en dosis, skal du dog bare fortsætte med den næste dosis som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
For tabletterne i 14, 28, 56, 84 og 98-styks pakningerne kan du tjekke på hvilken ugedag, du sidst tog din tablet Pioglitazon Actavis ved at se på kalenderen trykt på blisterpakningen.

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

Spørg lægen eller på 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.

Patienter har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Patienter der tager pioglitazon samtidig med insulin har almindeligvis oplevet hjertesvigt (op til 1 ud af 10 personer). Symptomerne er stakåndethed, hurtig vægtforøgelse eller lokal hævelse (ødem). Hvis du oplever nogle af disse symptomer, især hvis du er over 65 år, skal du søge lægehjælp med det samme.

Patienter der tager pioglitazon har ikke almindeligvis oplevet blærekræft (op til 1 ud af 100 personer). Tegn og symptomer er blod i urinen, smerter ved vandladning eller pludselig vandladningstrang. Hvis du oplever nogle af disse symptomer skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt.

Patienter der tager pioglitazon samtidig med insulin har også meget almindeligt oplevet lokale hævelser (ødemer). Hvis du får denne bivirkning skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt.

Kvindelige patienter der tager pioglitazon har almindeligvis rapporteret om knoglebrud (op til 1 ud af 10 personer), og det er ligeledes indberettet hos mandlige patienter (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data). Hvis du får denne bivirkning skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt.

Yderligere har patienter der tager pioglitazon rapporteret om sløret syn på bagsiden af øjet pga. hævelse (eller væske) (hyppigheden kendes ikke). Hvis du for første gang får dette symptom skal du tale med lægen hurtigst muligt. Det samme gælder, hvis du allerede har sløret syn og symptomerne forværres.

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

Andre bivirkninger oplevet af patienter der tager pioglitazon:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtforøgelse
- følelsesløshed

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- bihulebetændelse (sinusitis)
- søvnløshed (insomi)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)
- forhøjede leverenzymer
- allergiske reaktioner

Andre bivirkninger oplevet af patienter når pioglitazon tages samtidig med anden diabetesmedicin er:

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)
- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- hovedpine
- svimmelhed
- ledsmerter
- impotens
- rygsmerter
- stakåndethed
- mindre fald i antallet af røde blodlegemer
- flatulens (luftafgang fra tarmen)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- sukker i urinen, proteiner i urinen
- forhøjet enzymtal
- svimmelhed, hvor alting drejer rundt (vertigo)
- svedudbrud
- træthed
- øget appetit

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen 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 Pioglitazon Actavis efter den udløbsdato, der står på pakningen af "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

Pioglitazon Actavis indeholder:

- Det aktive stof er pioglitazon.
  Hver tablet indeholder 15 mg, 30 mg eller 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
  Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
  Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
  Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

- De øvrige indholdsstoffer er lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose, carmellosecalcium og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Pioglitazon Actavis 15 mg tabletter er hvide, runde, flade, skråkantede, 5,5 mm i diameter og mærket med "TZ15" på den ene side.
Pioglitazon Actavis 30 mg tabletter er hvide, runde, flade, skråkantede, 7 mm i diameter og mærket med "TZ30" på den ene side.
Pioglitazon Actavis 45 mg tabletter er hvide, runde, flade, skråkantede, 8 mm i diameter og mærket med "TZ45" på den ene side.

Tabletterne leveres i aluminiumblisterpakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 og 100 tabletter.
Pakningerne med 14, 28, 56, 84 og 98 tabletter indeholder blisterpakninger med forkortelser for ugedagene trykt på blisterpakningen (Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.).
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjördur
Island

Fremstiller
Actavis Ltd.

BLB 015-016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN 3000
Malta

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien
Actavis Group PTC ehf.
IJsland/Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
Actavis Group PTC ehf.
Island
Tel: +354 5503300

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Actavis Group PTC ehf.
Islandia
Tel: +354 5503300

France
Actavis Group PTC ehf.
Islande
Tél: +354 5503300

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Actavis Group PTC ehf.
Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Actavis Group PTC ehf.
IJsland
Tel: +354 5503300

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Actavis Group PTC ehf.
Islândia
Tel: +354 5503300

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland
Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Actavis Group PTC ehf.
Islanda
Tel: +354 5503300

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ **}**

Du kan finde yderligere information om Pioglitazon Actavis på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.