

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter
Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter
Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tabletter

Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter

Tabletterne er hvide til grålig hvide, runde, konvekse og mærket med '15' på den ene side og 'TEVA' på den anden side.

Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter

Tabletterne er hvide til grålig hvide, runde, konvekse og mærket med '30' på den ene side og 'TEVA' på den anden side.

Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tabletter

Tabletterne er hvide til grålig hvide, runde, konvekse og mærket med '45' på den ene side og 'TEVA' på den anden side.

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

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 indgivelsesmåde

Dosering

Behandling med pioglitazon 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 laveste dosis og øge dosis gradvist, særligt 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.

Indgivelsesmåde

Pioglitazon-tabletter indtages per os 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
- aktuel blærecancer eller 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 eller symptomgivende koronar arteriel sygdom eller hos ældre), bør lægen starte med den lavest tilgængelige dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtøgning og ødem. 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 på tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtøgning og ødem, 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-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, inklusive selektive COX-2-hæmmere. Pioglitazon bør seponeres, hvis der opstår en forværring i hjerthestatus.

En kardiiovaskulær 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 kardiiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Denne studie viste et øget antal rapporter om hjerthesvigt, men det førte ikke til en øget dødelighed i studien.

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. Epidemiologiske studier har også antydnet en let øget risiko for blærecancer hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, selv om ikke alle studier fandt en statistisk signifikant øget risiko.

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 er 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 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 makulædem med forringet visuel skarphed. Mange af disse patienter rapporterede samtidigt perifer ødeme. Selvom det er uklart, om der er en direkte sammenhæng mellem pioglitazon og makulædem, tilrådes læger at være opmærksomme på muligheden for makulædem 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 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).

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 kontræptiva, 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 materielle 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 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Pioglitazone Teva Pharma 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

Tabel over 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 ($\geq 1/10$); 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 systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter faldende hyppighed efterfulgt af faldende alvorlighed.

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		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
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polypper)					
blærecancer	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
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					
hjerter- insufficiens ³					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				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
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 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. Synsforstyrrelser er også set med andre antidiabetika.

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 dog ikke til en forøget dødelighed i forsøget. 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 poolanalyse 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 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 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 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. Tilfælde af overdosering bør behandles symptomatisk med almindelig, understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: 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 *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, med 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 langtids kardiovaskulær følgevirkning med hensyn til brug af pioglitazon. Forekomsten af ødem, 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 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-isozymer 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.

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 mikrokryaller 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.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Carmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage og pakningsstørrelser

Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter

Aluminium/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 og 196 tabletter.

Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter

Aluminium/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 og 196 tabletter.

50 x 1 tabletter i perforerede aluminium/aluminium-enkeltdosisblisterpakninger.

Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tabletter

Aluminium/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 og 196 tabletter.

50 x 1 tabletter i perforerede aluminium/aluminium-enkeltdosisblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter

EU/1/12/758/001-010

Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter

EU/1/12/758/011-020

EU/1/12/758/031

Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tabletter

EU/1/12/758/021-030

EU/1/12/758/032

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 26 marts 2012

Dato for seneste fornyelse: 17 februar 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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 den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 20 GA Haarlem
Holland

Teva Operations Poland Sp z.o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle Strasse 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgarien

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

- **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.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter
Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. 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
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/758/001-010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Pioglitazone Teva Pharma 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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter
Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
50 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter
112 tabletter
196 tabletter
50 x 1 tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. 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 UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/758/011-020
EU/1/12/758/031

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Pioglitazone Teva Pharma 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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tabletter
Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
50 tabletter
56 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter
112 tabletter
196 tabletter
50 x 1 tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. 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 UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/758/021-030
EU/1/12/758/032

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Pioglitazone Teva Pharma 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 BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter
Pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET (TIL KALENDERPAKNING)

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

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

Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter
Pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET (TIL KALENDERPAKNING)

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

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

Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tabletter
Pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET (TIL KALENDERPAKNING)

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter

Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter

Pioglitazone Teva Pharma 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 Pioglitazone Teva Pharma 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 Pioglitazone Teva Pharma
3. Sådan skal du tage Pioglitazone Teva Pharma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Pioglitazone Teva Pharma 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 Pioglitazone Teva Pharma i 3-6 måneder, vil din læge undersøge, om medicinen virker.

Pioglitazone Teva Pharma kan anvendes 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 insulinbehandlinger, hvis disse ikke har været i stand til at kontrollere blodsukkeret tilstrækkeligt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pioglitazone Teva Pharma

Tag ikke Pioglitazone Teva Pharma

- hvis du er allergisk over for pioglitazon, eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pioglitazone Teva Pharma (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 eller apotekspersonalet, før du tager Pioglitazone Teva Pharma (se også punkt 4)

- hvis du har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis du er over 75 år. Hvis du tager antiinflammatoriske (betændelseshæmmende) lægemidler, som også kan forårsage væskeophobning og hævelse, skal du 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 Pioglitazone Teva Pharma. 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 Pioglitazone Teva Pharma, 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 Pioglitazone Teva Pharma 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 Pioglitazone Teva Pharma 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

Børn og unge under 18 år må normalt ikke få Pioglitazone Teva Pharma.

Brug af anden medicin sammen med Pioglitazone Teva Pharma

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

Du kan normalt blive ved med at tage anden medicin, mens du får Pioglitazone Teva Pharma. Visse typer medicin er dog særlig tilbøjelige til at påvirke mængden af pioglitazon i blodet:

- 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 Pioglitazone Teva Pharma.

Brug af Pioglitazone Teva Pharma 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 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

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

3. Sådan skal du tage Pioglitazone Teva Pharma

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

Den normale startdosis er 1 tablet på 15 mg eller 30 mg pioglitazon en gang daglig. Din læge kan øge dosis til maksimalt 45 mg en gang daglig. Din læge vil fortælle dig hvilken dosis, du skal tage. Tal med lægen, hvis du har indtryk af, at effekten af Pioglitazone Teva Pharma er for svag.

Når Pioglitazone Teva Pharma 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 Pioglitazone Teva Pharma. Dette sker for at checke, at din lever fungerer normalt.

Hvis du følger en særlig diæt på grund af din diabetes, skal du fortsætte med denne diæt, mens du tager Pioglitazone Teva Pharma.

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

Hvis du har taget for meget Pioglitazone Teva Pharma

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 Pioglitazone Teva Pharma

Tag Pioglitazone Teva Pharma 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 Pioglitazone Teva Pharma

For at opnå den ønskede virkning skal du tage Pioglitazone Teva Pharma hver dag. Hvis du holder op med at tage Pioglitazone Teva Pharma, 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.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvigt har været almindeligt forekommende (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon i kombination med insulin. Symptomerne er usædvanlig åndenød, hurtig vægtsøgning 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" (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon. 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 (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon i kombination med insulin. Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever denne bivirkning.

Knoglebrud har været almindeligt forekommende (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter) hos kvindelige patienter, der tager pioglitazon, og er ligeledes indberettet hos mandlige patienter (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data). Kontakt hurtigst muligt din læge, hvis du oplever denne bivirkning.

Synsforstyrrelser på grund af hævelse (eller væske) bagest i øjet (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data) er ligeledes blevet indberettet hos patienter, der tager pioglitazon. 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 kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data) 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 vejtræknings- eller synkebesvær, skal du afbryde behandlingen og kontakte en læge så hurtigt som muligt.

Andre bivirkninger, der forekommer hos nogle patienter, der tog pioglitazon, er:

almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtstigning
- følelsesløshed

ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- bihulebetændelse (sinusitis)
- søvnløshed (insomni)

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

- forhøjede leverenzymmer
- allergiske reaktioner

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

meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

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

ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- 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, 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 dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Denne medicin må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin 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 information

Pioglitazone Teva Pharma indeholder

- Aktivt stof: pioglitazon.
Hver Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
Hver Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
Hver Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, carmellosecalcium, hydroxypropylcellulose og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

- Pioglitazone Teva Pharma 15 mg tabletter er hvide til grålig hvide, runde, konvekse og mærket med '15' på den ene side og 'TEVA' på den anden side.
- Tabletterne leveres i aluminium/aluminium-blister a 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 eller 196 tabletter.
- Pioglitazone Teva Pharma 30 mg tabletter er hvide til grålig hvide, runde, konvekse og mærket med '30' på den ene side og 'TEVA' på den anden side.
- Tabletterne leveres i aluminium/aluminium-blister a 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 eller 196 tabletter eller 50 x 1 tabletter i perforerede aluminium/aluminium-enkeltdosisblisterpakninger.
- Pioglitazone Teva Pharma 45 mg tabletter er hvide til grålig hvide, runde, konvekse og mærket med '45' på den ene side og 'TEVA' på den anden side.
- Tabletterne leveres i aluminium/aluminium-blister a 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 eller 196 tabletter eller 50 x 1 tabletter i perforerede aluminium/aluminium-enkeltdosisblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.

Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Fremstiller

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Holland

Teva Operations Poland Sp z.o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle Strasse 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgarien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Pioglitazone Teva Pharma, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

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

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

SanoSwiss UAB
Litauen
Tel: +370 70001320

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/YYYY}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om Pioglitazone Teva Pharma på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>