

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Actos 15 mg tabletter
Actos 30 mg tabletter
Actos 45 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Actos 15 mg tabletter

Varje tablett innehåller 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 92,87 mg laktos monohydrat (se avsnitt 4.4).

Actos 30 mg tabletter

Varje tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 76,34 mg laktos monohydrat (se avsnitt 4.4).

Actos 45 mg tabletter

Varje tablett innehåller 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 114,51 mg laktos monohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Actos 15 mg tabletter

Tabletterna är vita till benvita, runda, kupade och märkta "15" på ena sidan och "ACTOS" på andra sidan.

Actos30 mg tabletter

Tabletterna är vita till benvita, runda, plana och märkta "30" på ena sidan och "ACTOS" på andra sidan.

Actos 45 mg tabletter

Tabletterna är vita till benvita, runda, plana och märkta "45" på ena sidan och "ACTOS" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pioglitazon är indicerat som andra eller tredje linjens behandling av diabetes mellitus typ 2 enligt nedanstående beskrivning:

som **monoterapi**

- till vuxna patienter (speciellt överviktiga patienter) där kost och motion gett otillräcklig kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

som **kombinationsbehandling med ett annat** peroralt diabetesmedel

- metformin, till vuxna patienter (speciellt överviktiga patienter) med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi.
- en sulfonureid, endast till vuxna patienter med intolerans mot metformin eller för vilka metformin är kontraindicerat, och med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av en sulfonureid i monoterapi.

som **kombinationsbehandling med två andra** perorala diabetesmedel

- metformin och en sulfonureid, till vuxna patienter (speciellt överviktiga patienter) med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombination med två perorala diabetesmedel.
- Pioglitazon är även indicerat som kombinationsbehandling med insulin till vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 med otillräcklig glykemisk kontroll av insulinbehandling och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans (se avsnitt 4.4).

Efter behandlingsstart med pioglitazon skall patienten kontrolleras efter 3 till 6 månader för att se att effekten av behandlingen är tillfredställande (t.ex. reduktion av HbA1c). Hos patienter som inte responderar tillfredställande skall pioglitazonbehandlingen avslutas. På grund av möjliga risker med långtidsanvändning skall behandlingen utvärderas av läkare med jämna mellanrum för att säkra att effekten av behandlingen kvarstår (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pioglitazondoseringen inleds med 15 mg eller 30 mg en gång om dagen. Dosen kan höjas stegvis upp till 45 mg en gång om dagen.

I kombination med insulin kan den gällande insulindosen bibehållas vid insättandet av pioglitazon. Om hypoglykemi uppkommer skall insulindosen reduceras.

Speciella patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Behandlingen skall inledas med lägsta tillgängliga dos och dosen skall sedan ökas gradvis, särskilt när pioglitazon används i kombination med insulin (se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 4 ml/min) (se avsnitt 5.2). Information från dialyserade patienter saknas, och därför skall pioglitazon inte användas till sådana patienter.

Nedsatt leverfunktion

Pioglitazon skall inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Actos hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabletter med pioglitazon tas oralt en gång dagligen, i samband med måltid eller på fastande mage. Tabletterna skall sväljas med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

Pioglitazon är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- hjärtsvikt eller tidigare hjärtsvikt (NYHA klass I till IV)
- nedsatt leverfunktion
- diabetisk ketoacidosis
- blåscancer eller tidigare blåscancer
- outredd makroskopisk hematuri

4.4 Varningar och försiktighet

Vätskeretention och hjärtsvikt

Pioglitazon kan ge upphov till vätskeretention, vilket kan förvärra eller utlösa hjärtsvikt. Vid behandling av patienter med minst en riskfaktor för hjärtsvikt (t ex tidigare hjärtinfarkt eller symtomgivande kranskärlssjukdom eller äldre) skall läkaren påbörja behandlingen med den lägsta möjliga dosen, som sedan ökas stegvis. Patienterna skall observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning eller ödem, särskilt de patienter som har reducerad hjärtreserv. Fall av hjärtsvikt har rapporterats efter det att preparatet börjat marknadsföras, när pioglitazon använts i kombination med insulin eller av patienter med tidigare hjärtsvikt. Patienterna skall observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning och ödem när pioglitazon används i kombination med insulin. Eftersom insulin och pioglitazon båda kan ge vätskeretention kan samtidig tillförsel öka risken för ödem. Efter marknadsintroduktion har fall av perifer ödem och hjärtsvikt rapporterats hos patienter som samtidigt använt pioglitazon och icke-steroida antiinflammatoriska medel inklusive selektiva COX-2 hämmare. Behandlingen med pioglitazon skall avbrytas om hjärtstatus försämras.

En studie som utvärderar pioglitazons kardiovaskulära effekter har utförts på patienter yngre än 75 år med diabetes mellitus typ 2 och med redan befintlig, större makrovaskulär sjukdom. Pioglitazon eller placebo gavs som tillägg till pågående behandling mot diabetes och kardiovaskulär sjukdom i upp till 3,5 år. En ökning av antalet hjärtsviktsrapporter sågs, vilket emellertid inte ledde till en ökad mortalitet i denna studie.

Äldre

Kombinationsbehandling med insulin skall övervägas mycket noga till äldre patienter på grund av ökad risk för allvarlig hjärtsvikt.

På grund av åldersrelaterade risker (speciellt blåscancer, frakturer och hjärtsvikt), skall fördelar och risker vägas noga mot varandra både innan uppstart och under behandling av äldre patienter.

Blåscancer

I en metaanalys över kontrollerade kliniska studier rapporterades blåscancer oftare för patienter som fått pioglitazon (19 fall hos 12506 patienter, 0,15 %) jämfört med kontrollgrupperna (7 fall hos 10212 patienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,11–6,31), P=0,029). Efter uteslutande av patienter som exponerats för studieläkemedel i mindre än ett år vid diagnostidpunkten för blåscancer kvarstod 7 fall för pioglitazon (0,06 %) och 2 fall (0,02 %) i kontrollgrupperna. Epidemiologiska studier har också antytt att det finns en liten ökad risk för blåscancer hos diabetiker som behandlats med pioglitazon, även om alla studier inte har påvisat någon statistiskt signifikant ökad risk.

Risikfaktorer för blåscancer skall utvärderas innan uppstart med pioglitazonbehandling (riskfaktorer inkluderar ålder, rökvanor, yrkesmässig exponering för vissa kemikalier eller behandling med kemoterapi, t.ex. cyklofosamid eller tidigare strålning i pelvisregionen). Makroskopisk hematuri skall undersökas innan behandling med pioglitazon startas.

Patienter skall uppmanas att genast söka kontakt med sin läkare om makroskopisk hematuri, eller andra symptom som dysuri eller urinträngningar uppkommer under behandling.

Kontroll av leverfunktion

Sällsynta fall av hepatocellulär dysfunktion har rapporterats efter marknadsföring (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas därför att leverenzymerna kontrolleras regelbundet hos patienter som behandlas med pioglitazon. Leverenzymerna skall kontrolleras före behandlingsstart med pioglitazon hos alla patienter. Behandling med pioglitazon skall inte påbörjas hos patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT > 2,5 gånger övre normalgräns) eller med något annat tecken på leversjukdom. Efter påbörjad behandling med pioglitazon rekommenderas regelbunden kontroll av leverenzymerna baserat på kliniskt behov. Om ALAT-värdet ökar till 3 gånger övre normalgräns under pioglitazonbehandlingen, skall förnyad kontroll göras så snart som möjligt. Om ALAT-värdet kvarstår på > 3 gånger övre gräns för normalvärdet skall behandlingen avbrytas. Om en patient får symptom på leverdysfunktion, t ex oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi och/eller mörk urin skall leverenzymerna kontrolleras. Beslut om fortsatt behandling av patienten skall grundas på klinisk bedömning i avvaktan på utvärdering av laboratorievärden. Om gulsot observeras ska läkemedlet sättas ut.

Viktökning

Dosberoende viktökning observerades i de kliniska studierna med pioglitazon, vilket kan bero på ansamling av fett och i vissa fall vätskeretention. I vissa fall kan viktuppgång vara ett symptom på hjärtsvikt, och därför bör vikten noggrant följas. Kosten utgör en del i diabetesbehandlingen. Patienterna skall rådas att strikt hålla sig till en kalorikontrollerad diet.

Hematologi

En liten reduktion av hemoglobin (i genomsnitt 4% relativ reduktion) och hematokrit (4,1% relativ reduktion), som följd av hemodilution, observerades under behandling med pioglitazon. Liknande förändringar (hemoglobin 3–4% och hematokrit 3,6–4,1%, relativ reduktion) observerades hos patienter som behandlats med metformin och i lägre grad även hos patienter som behandlats med sulfonureid och insulin (hemoglobin 1–2% och hematokrit 1–3,2%, relativ reduktion) i kontrollerade jämförande prövningar med pioglitazon.

Hypoglykemi

Som en följd av förbättrad insulinkänslighet kan patienter som behandlas med pioglitazon i kombination med en sulfonureid (dubbel eller trippelbehandling) eller insulin (dubbelbehandling), löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. En dosreduktion av sulfonureiden eller insulin kan vara nödvändig.

Ögon

Fall av nyuppkomna eller förvärrade tillstånd av diabetesrelaterat makulaödem, med minskad synskärpa, har rapporterats efter marknadsföringen med tiazolidindioner, inklusive pioglitazon. Många av dessa patienter upplevde samtidigt perifert ödem. Det är oklart huruvida det finns ett direkt samband mellan pioglitazon och makulaödem, men om patienterna rapporterar försämrad synskärpa bör förskrivarna vara observanta på eventuell förekomst av makulaödem. Remiss till ögonläkare bör i detta fall övervägas.

Övrigt

I en sammanslagen analys av biverkningar avseende benfrakturer från randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar på över 8100 pioglitazonbehandlade patienter och 7400 patienter behandlade med jämförelsepreparat, i upp till 3,5 år, sågs en ökad incidens av benfrakturer hos kvinnor.

Frakturer observerades hos 2,6 % av kvinnorna som tog pioglitazon jämfört med 1,7 % av kvinnorna som behandlades med ett jämförelsepreparat. Någon ökning i frakturincidens observerades inte hos män som behandlades med pioglitazon (1,3 %) jämfört med jämförelsepreparat (1,5 %).

Den beräknade frakturincidensen var 1,9 frakturer per 100 patientår hos kvinnor behandlade med pioglitazon och 1,1 frakturer per 100 patientår hos kvinnor som behandlades med ett jämförelsepreparat. Den observerade överrisken för frakturer hos pioglitazonbehandlade kvinnor som observerats i detta underlag är därför 0,8 frakturer per 100 patientår med behandling.

I den 3,5-åriga PROactive-studien angående kardiovaskulär risk, hade 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer per 100 patientår) av de pioglitazonbehandlade kvinnliga patienterna frakturer jämfört med 23/905 frakturer (2,5 %; 0,5 frakturer per 100 patientår) av de kvinnliga patienter som behandlades med jämförelsepreparat. Någon ökning i frakturincidens observerades inte hos män som behandlades med pioglitazon (1,7 %) jämfört med jämförelsepreparat (2,1 %).

Vissa epidemiologiska studier har visat en liknande ökad risk för frakturer hos både män och kvinnor.

Risken för fraktur bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med pioglitazon (se avsnitt 4.8).

Som en följd av förstärkt insulinaktivitet kan behandling med pioglitazon medföra att ägglossningen återkommer hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom. Dessa patienter kan vara i riskzonen för graviditet. Patienterna bör vara medvetna om risken för graviditet, och om en patient önskar bli gravid eller om graviditet inträffar skall behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.6).

Pioglitazon skall användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP450 2C8-hämmare (t ex gemfibrozil) eller -inducerare (t ex rifampicin). Glykemisk kontroll skall monitoreras noggrant. Ändring av pioglitazondosen inom det rekommenderade dosintervallet eller ändringar i diabetesbehandling skall övervägas (se avsnitt 4.5).

Actos tabletter innehåller laktosmonohydrat och skall därför inte ges till patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har visat att pioglitazon inte har någon relevant effekt på vare sig farmakokinetiken eller farmakodynamiken av digoxin, warfarin, fenprocoumon och metformin. Administrering av pioglitazon tillsammans med sulfonureider tycks inte påverka farmakokinetiken av sulfonureiden. Studier på människa tyder inte på någon induktion av det viktigaste inducerbara cytokromet P450, 1A, 2C8/9 och 3A4. *In vitro*-studier har inte visat hämning av någon subtyp av cytokrom P450. Interaktioner med substanser som metaboliseras av dessa enzymer, t ex perorala antikonceptionsmedel, ciklosporin, kalciumblockerare och HMG CoA-reduktashämmare, förväntas inte.

Samtidig administrering av pioglitazon och gemfibrozil (en hämmare av CYP450 2C8) har rapporterats resultera i en 3-faldig ökning av AUC för pioglitazon. Eftersom det föreligger en ökad risk för dosrelaterade biverkningar, kan en minskning av pioglitazondosen vara nödvändig, när gemfibrozil ges samtidigt. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen skall övervägas (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av pioglitazon och rifampicin (en inducerare av CYP450 2C8) har rapporterats resultera i en minskning med 54% av AUC för pioglitazon. Pioglitazondosen kan

behöva ökas när rifampicin ges samtidigt. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen skall övervägas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata humandata för att bedöma säkerheten av pioglitazon under graviditet. Långsammare fostertillväxt sågs i djurstudier med pioglitazon. Detta ansågs bero på pioglitazons minskning av maternell hyperinsulinism och den ökade insulinresistens som uppstår under graviditet, vilket reducerar tillgången på metaboliska substrat för fostertillväxt. Hur relevant en sådan mekanism är hos människa är oklart. Pioglitazon skall inte användas under graviditet.

Amning

Pioglitazon har påvisats i mjölk hos digivande råttor. Det är inte känt huruvida pioglitazon utsöndras i modersmjölk hos människa. Därför skall pioglitazon inte ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

I fertilitetsstudier på djur fann man inga effekter på kopulering, befruktning eller fertilitetsindex.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Actos har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Dock bör patienter som upplever synrubbingar vara försiktiga när de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar

Lista på biverkningar som rapporterats i högre frekvens än placebo (> 0,5 %) och som mer än ett isolerat fall vid behandling med pioglitazon i dubbelblinda studier följer nedan. De är ordnade efter organsystem och absolut frekvens enligt MedDRA-terminologin. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organklassificering anges biverkningarna efter fallande grad av incidens och fallande grad av allvarlighet.

Biverkning	Biverkningsfrekvens av pioglitazon efter behandlingsterapi				
	Monoterapi	kombination			
		med metformin	med sulfonylurea	med metformin och sulfonylurea	med insulin
Infektioner					
övre luftvägsinfektioner	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
bronkit					vanlig
sinuit	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					
blåscancer	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig
Blodet och lymfsystemet					
anemi		vanlig			
Immunsystemet					
överkänslighets- och allergiska reaktioner ¹	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition					
hypoglykemi			mindre vanlig	mycket vanlig	vanlig
ökad aptit			mindre vanlig		
Centrala och perifera nervsystemet					
hypestesi	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
huvudvärk		vanlig	mindre vanlig		
yrsel			vanlig		
sömlöshet	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig
Ögon					
synrubbningar ²	vanlig	vanlig	mindre vanlig		
makulaödem	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens

Biverkning	Biverkningsfrekvens av pioglitazon efter behandlingsterapi				
	Monoterapi	kombination			
		med metformin	med sulfonylurea	med metformin och sulfonylurea	med insulin
Öron och balansorgan					
svindel			mindre vanlig		
Hjärtat					
hjärtsvikt ³					vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					
dyspné					vanlig
Magtarmkanalen					
väderspänning		mindre vanlig	vanlig		
Hud och subkutan vävnad					
svettning			mindre vanlig		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
benbrott ⁴	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
artralgi		vanlig		vanlig	vanlig
ryggvärk					vanlig
Njurar och urinvägar					
hematuri		vanlig			
glykosuri			mindre vanlig		
proteinuri			mindre vanlig		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					
erektil dysfunktion		vanlig			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
ödem ⁵					mycket vanlig
trötthet			mindre vanlig		
Undersökningar					
viktökning ⁶	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
förhöjt kreatinfosfokinas i blodet				vanlig	
ökning av laktatdehydrogenas			mindre vanlig		
ökning av alaninaminotransferas ⁷	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens

Beskrivning av valda biverkningar

¹Efter marknadsintroduktion har överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som har behandlats med pioglitazon. Dessa reaktioner omfattar anafylaxi, angioödem och urtikaria.

²Synrubbingar har framförallt rapporterats under början av behandlingen, och dessa har samband med förändringar i blodglukosnivåer på grund av temporär förändring av linsens vätskefyllnad och brytningsindex, som även ses med andra diabetesmedel.

³Frekvensen rapporterade fall av hjärtsvikt i kontrollerade kliniska studier med pioglitazon var densamma som i kontrollgrupperna som fick placebo, metformin respektive sulfonureid, men var förhöjd vid kombinationsbehandling med insulin. I en studie på patienter med redan befintlig, större makrovaskulär sjukdom var incidensen allvarlig hjärtsvikt 1,6 % högre för pioglitazon jämfört med placebo när det gavs som tilläggsbehandling till insulin. Dock ledde detta inte till en ökning av mortaliteten i studien. I denna studie på patienter som fick pioglitazon och insulin, sågs en större andel patienter med hjärtsvikt i åldersgruppen ≥ 65 år jämfört med dem under 65 år (9,7 % jämfört med 4,0 %). Hos patienter som fick insulin utan pioglitazon var incidensen av hjärtsvikt 8,2 % hos patienter ≥ 65 år jämfört med 4,0 % hos patienter under 65 år. Efter marknadsintroduktion av pioglitazon har fall av hjärtsvikt rapporterats och det har rapporterats oftare vid kombinationsbehandling med insulin eller hos patienter med tidigare hjärtsvikt.

⁴En sammanslagen analys gjordes av biverkningar avseende benfrakturer från randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar med jämförelsepreparat på över 8100 patienter behandlade med pioglitazon och 7400 patienter behandlade med jämförelsepreparat, i upp till 3,5 år. En högre frakturincidens observerades hos kvinnor som behandlades med pioglitazon (2,6 %) jämfört med kvinnor som behandlades med jämförelsepreparat (1,7 %). Någon ökning i frakturincidens observerades inte hos män som behandlades med pioglitazon (1,3 %) jämfört med jämförelsepreparat (1,5 %). I den 3,5-åriga PROactive-studien hade 44/870 (5,1 %) av de pioglitazonbehandlade kvinnliga patienterna frakturer jämfört med 23/905 frakturer (2,5 %) av de kvinnliga patienter som behandlades med jämförelsepreparat. Någon ökning i frakturincidens observerades inte hos män som behandlades med pioglitazon (1,7 %) jämfört med jämförelsepreparat (2,1 %). Efter marknadsintroduktion har frakturer rapporterats hos både manliga och kvinnliga patienter (se avsnitt 4.4).

⁵Ödem rapporterades av 6–9 % av patienterna som behandlats med pioglitazon under ett år i kontrollerade kliniska prövningar. Frekvensen av ödem för jämförelsepreparat (sulfonureid, metformin) var 2–5 %. De rapporterade ödemfallen var av mild till måttlig karaktär och krävde ingen utsättning av behandlingen.

⁶I kontrollerade försök med aktivt jämförelsepreparat var viktökningen med pioglitazon som monoterapi i genomsnitt 2–3 kg under ett år. Liknande viktökning erhöles i jämförelsegruppen som behandlades med sulfonureid. I kombinationsförsök med pioglitazon och metformin erhöles en genomsnittlig viktökning under ett år på 1,5 kg, och då pioglitazon gavs i kombination med sulfonureid erhöles en viktökning på 2,8 kg. I kontrollgrupperna gav tillägg av en sulfonureid till metformin en genomsnittlig viktökning på 1,3 kg och tillägg av metformin till sulfonureid en genomsnittlig viktminskning på 1,0 kg.

⁷I kliniska studier med pioglitazon var förekomsten av ALAT-förhöjning, tre gånger högre än den övre gränsen för normalvärdet, lika med placebo men mindre än den som observerades i kontrollgruppen som fick metformin eller sulfonureid. Medelvärden på leverenzymerna reducerades vid behandling med pioglitazon. Sällsynta fall av förhöjda leverenzymvärden och hepatocellulär dysfunktion har förekommit efter marknadsföring. Även om dödsfall har rapporterats i mycket sällsynta fall, har något samband inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I kliniska studier har patienter intagit pioglitazon i högre doser än den rekommenderade maximala dosen på 45 mg dagligen. Den högsta rapporterade dosen som intagits, 120 mg/dag under fyra dagar, följt av 180 mg/dag under sju dagar, rapporterades inte ha gett upphov till några symtom.

Hypoglykemi kan förekomma i kombination med sulfonureider eller insulin. Symtomatiska och allmänna stödåtgärder skall vidtas i händelse av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diabetesläkemedel, blodglukossänkande läkemedel, exklusive insulin; ATC kod: A10BG03.

Pioglitazons effekt utövas sannolikt genom minskad insulinresistens. Pioglitazon förefaller fungera genom aktivering av specifika nukleärreceptorer (ppar-g), vilket leder till ökad insulinkänslighet i lever-, fett- och skelettmuskelceller hos djur. Behandling med pioglitazon har visat sig reducera glukosproduktionen i levern och öka perifert omhändertagande av glukos vid insulinresistens.

Fastande och postprandial glykemisk kontroll förbättras hos patienter med typ 2 diabetes mellitus. Den förbättrade glykemiska kontrollen sätts i samband med en minskning av plasmainsulinkoncentrationen såväl vid fasta som efter måltid. En klinisk studie där pioglitazon jämfördes med monoterapi av gliclazid förlängdes till två år för att utvärdera tid till behandlingssvikt (definierad som ett värde på $HbA_{1c} \geq 8\%$ efter de första sex månadernas behandling). Kaplan-Meier-analys visade att tiden till behandlingssvikt var kortare hos patienter som behandlats med gliclazid jämfört med dem som erhållit pioglitazon. Efter två år kvarstod glykemisk kontroll (definierad som $HbA_{1c} < 8\%$) hos 69 % av de pioglitazon-behandlade patienterna jämfört med 50 % hos de gliclazid-behandlade patienterna. I en tvåårig studie, som jämförde pioglitazon och gliclazid i kombination med metformin, var glykemisk kontroll, mätt som genomsnittlig förändring av HbA_{1c} från utgångsvärdet, densamma mellan behandlingsgrupperna efter ett år. Försämringen av HbA_{1c} under det andra året var långsammare med pioglitazon än med gliclazid.

Till en placebokontrollerad studie på patienter med otillräcklig glykemisk kontroll, trots 3-månaders optimerad insulinbehandling, randomiserades patienterna till 12 månaders behandling med pioglitazon eller placebo. Patienterna som fick pioglitazon erhöll en genomsnittlig sänkning av HbA_{1c} med 0,45 % i jämförelse med dem som enbart erhöll insulin. I pioglitazongruppen kunde insulindosen sänkas.

HOMA-analys har visat att pioglitazon förbättrar betacellfunktionen och ökar insulinkänsligheten. Tvååriga studier har visat att denna effekt bibehålls.

I de ettåriga studierna gav pioglitazon en statistiskt signifikant minskning av albumin/kreatinin-kvoten jämfört med utgångsvärdet.

Pioglitazons effekt (45 mg pioglitazon monoterapi mot placebo) har studerats i en liten studie under 18 veckor på typ 2 diabetiker. Behandling med pioglitazon åtföljdes av en betydande viktökning. Det visceralafettet minskade signifikant medan det skedde en ökning av extraabdominalt fett. Dylika förändringar i fördelning av kroppsfett vid behandling med pioglitazon har åtföljts av en förbättrad insulinkänslighet. I majoriteten av de kliniska studierna observerades reducerade nivåer av

totalplasmatriglycerider och fria fettsyror och ökade HDL-kolesterolnivåer i jämförelse med placebo. En liten men inte kliniskt signifikant ökning av LDL-kolesterolnivåer kunde påvisas.

I kliniska studier med en längd upp till två år reducerade pioglitazon totalplasmatriglycerider och fria fettsyror och ökade HDL-kolesterolnivåerna i jämförelse med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon gav inte någon statistiskt signifikant ökning av LDL-kolesterolnivåerna jämfört med placebo. Däremot observerades reducerade värden med metformin och gliclazid. I en studie på 20 veckor reducerade pioglitazon, förutom triglycerider vid fasta, även postprandial hypertriglyceridemi genom en effekt på både absorberade och i levern syntetiserade triglycerider. Dessa effekter var oberoende av pioglitazons effekt på glykemi och visade statistiskt signifikant skillnad jämfört med glibenklamid.

Till PROactive-studien, en studie som utvärderar pioglitazons kardiovaskulära effekter, randomiserades 5238 patienter med diabetes mellitus typ 2 och redan befintlig, större, makrovaskulär sjukdom till att få behandling upp till 3,5 år med pioglitazon eller placebo, som tillägg till pågående behandling mot diabetes och kardiovaskulär sjukdom. Studiepopulationen hade en genomsnittlig ålder av 62 år och de hade i genomsnitt haft diabetes i 9,5 år. Cirka en tredjedel av patienterna fick insulin i kombination med metformin och/eller en sulfonureid. För att kunna inkluderas i studien skulle patienterna ha haft en eller flera av följande: hjärtinfarkt, stroke, perkutan koronar intervention eller koronar bypass med artärtransplantat, akuta hjärtsyndrom, kranskärlssjukdom eller perifer arteriell obstruktiv sjukdom. Nästan hälften av patienterna hade tidigare haft hjärtinfarkt och cirka 20% hade haft en stroke. Cirka hälften av studiepopulationen uppfyllde minst två av de kardiovaskulära inklusionskriterierna. Nästan alla studiepatienter (95 %) fick hjärt-kärlpreparat (betablockerare, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, kalciumkanalblockerare, nitrater, diuretika, aspirin, statiner, fibrater).

Trots att studien inte uppnådde dess primära endpoint, vilken var en blandning av dödsfall, oavsett orsak, icke-dödlig hjärtinfarkt, stroke, akut kranskärlssyndrom, större benamputation, koronar revaskularisering och revaskularisering av ben, tyder resultaten på att det inte finns några negativa kardiovaskulära långtidseffekter av pioglitazon. Förekomsten av ödem, viktuppgång och hjärtsvikt ökade dock. Ingen ökning av antalet dödsfall på grund av hjärtsvikt observerades.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att lägga fram resultat från studier med Actos i alla undergrupper inom den pediatrika populationen vid diabetes mellitus typ 2. Se avsnitt 4.2 för information om användning i pediatrika populationer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral tillförsel absorberas pioglitazon snabbt, och maximala plasmakoncentrationer av oförändrat pioglitazon uppnås vanligen 2 timmar efter tillförsel. Proportionella ökning av plasmakoncentrationen observerades för doser från 2-60 mg. Steady-state uppnås efter 4-7 dagars dosering. Upprepad dosering leder inte till ackumulering av substansen eller dess metaboliter. Absorptionen påverkas inte av födointag. Den absoluta biotillgängligheten är större än 80 %.

Distribution

Den uppskattade distributionsvolymen hos människa är 0,25 l/kg.

Pioglitazon och alla aktiva metaboliter binds i stor utsträckning till plasmaprotein (> 99%).

Biotransformation

Pioglitazon metaboliseras i stor utsträckning via levern genom hydroxylering av alifatiska metylengrupper. Detta sker företrädesvis via cytokrom P450 2C8, dock kan andra isoformer vara involverade men i mindre grad. Tre av de sex identifierade metaboliterna är aktiva (M-II, M-III och M-IV). Om hänsyn tas till aktivitet, koncentration och proteinbindning bidrar pioglitazon och metabolit M-III lika mycket till effekten. M-IV-metaboliten är under samma förutsättningar ungefär 3 gånger så effektiv som pioglitazon medan M-II:s bidrag till effekten är minimal.

In vitro-studier har inte gett något belägg för att pioglitazon hämmar någon subtyp av cytokrom P450. Induktion av de viktigaste inducerbara P450-isoenzymerna hos människa, 1A, 2C8/9 och 3A4, förekommer ej.

Interaktionsstudier har visat att pioglitazon inte har någon relevant effekt vare sig på farmakokinetiken eller på farmakodynamiken av digoxin, warfarin, fenprocoumon och metformin. Samtidig administrering av pioglitazon och gemfibrozil (en hämmare av CYP450 2C8) eller rifampicin (en inducerare av CYP450 2C8) har rapporterats öka respektive minska plasmakoncentrationen av pioglitazon (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter peroral tillförelse av radioaktivt märkt pioglitazon till människa återfanns märkt substans huvudsakligen i feces (55 %) och en mindre mängd i urin (45 %). Hos djur kan endast en liten mängd oförändrat pioglitazon spåras i urin eller feces. Den genomsnittliga halveringstiden för plasmaeliminering av oförändrat pioglitazon hos människa är 5 till 6 timmar och för alla de aktiva metaboliterna 16 till 23 timmar.

Äldre

Steady-state-farmakokinetiken är likartad hos patienter över 65 år och hos yngre personer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är plasmakoncentrationerna av pioglitazon och dess metaboliter lägre än de som observeras hos patienter med normal njurfunktion, men oral clearance av modersubstansen är likartad. Sålunda är koncentrationen av fri (obunden) pioglitazon oförändrad.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Total plasmakoncentration av pioglitazon är oförändrad, medan distributionsvolymen ökar. Clearance reduceras därför och en högre fraktion obunden pioglitazon föreligger.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de toxikologiska studierna observerades genomgående plasmavolymexpansion med åtföljande hemodilution, anemi och reversibel, excentrisk hjärthypertrofi efter upprepad dosering till möss, råttor, hundar och apor. Dessutom sågs ökad deposition och infiltration av fett. Dessa fynd observerades hos alla djurslag vid koncentrationer ≤ 4 gånger dem som ges kliniskt. Begränsad fostertillväxt var uppenbar i djurstudierna med pioglitazon. Denna effekt tillskrivs pioglitazon genom minskning av maternell hyperinsulinism och den ökade insulinresistens som uppstår under graviditet, vilket reducerar tillgången på metaboliska substrat för fostertillväxt.

Pioglitazon visade ingen genotoxisk potential i en omfattande serie av genotoxicitetstester *in vivo* och *in vitro*. En ökad incidens av hyperplasi (hon- och handjur) och tumörer (handjur) i urinblåsans epitel var påtaglig hos råttor som behandlats med pioglitazon i upp till 2 år.

Bildning och förekomst av urinvägsstenar med påföljande irritation och hyperplasi har föreslagits vara mekanismen bakom den observerade tumörögena effekten i råttor (handjur). En 24-månaders mekanismstudie i hanrättor kunde visa att administrering av pioglitazon resulterade i en ökad incidens av hyperplastiska förändringar i urinblåsan. Surgörande diet minskade signifikant men upphävde inte incidensen av tumörer. Förekomsten av mikrokristaller förvärrade den hyperplastiska effekten men ansågs inte vara den primära orsaken till hyperplastiska förändringar. Relevansen för människor av de tumörögena fynden i hanrättor är inte känd.

Pioglitazon var inte tumorogen hos möss av något kön. Hyperplasi i urinblåsan observerades inte hos hundar eller apor som behandlats i upp till 12 månader med pioglitazon.

Behandling med två andra tiazolidindioner gav i en djurmodell av familjär adenomatös polypos (FAP) ökad tumörmångfald i kolon. Relevansen av detta fynd är oklar.

Miljöriskbedömning

Det föreligger ingen förutsedd risk för miljöpåverkan vid klinisk användning av pioglitazon.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karmelloskalcium
Hyprolos
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar är nödvändiga för denna produkt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumtryckförpackningar, förpackningar med 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 eller 196 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/150/001
EU/1/00/150/002
EU/1/00/150/003
EU/1/00/150/004
EU/1/00/150/005
EU/1/00/150/006
EU/1/00/150/007
EU/1/00/150/008
EU/1/00/150/009
EU/1/00/150/010
EU/1/00/150/011
EU/1/00/150/012
EU/1/00/150/013
EU/1/00/150/014
EU/1/00/150/015
EU/1/00/150/016
EU/1/00/150/017
EU/1/00/150/018
EU/1/00/150/019
EU/1/00/150/020
EU/1/00/150/021
EU/1/00/150/022
EU/1/00/150/023
EU/1/00/150/024
EU/1/00/150/025
EU/1/00/150/026
EU/1/00/150/027
EU/1/00/150/028
EU/1/00/150/029
EU/1/00/150/030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13 oktober 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 31 augusti 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park, Kilruddey, County Wicklow
Irland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Receiptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

MAH skall tillhandahålla ett utbildningspaket riktat mot alla läkare som förväntas förskriva/ använda Pioglitazon. Innan förskrivningsguiden distribueras i varje Medlemsland, kom MAH överens med den nationella läkemedelsmyndigheten angående innehåll och format för utbildningsmaterialet, tillsammans med en kommunikationsplan.

- Utbildningspaketet har som målsättning att öka medvetenheten för de viktiga identifierade riskerna för blåscancer och hjärtsvikt och de övergripande rekommendationerna som siktar till att optimera risk-nyttoförhållandet på patientnivå.
- Utbildningspaketet för läkare bör innehålla: Produktresumén, bipacksedeln och en förskrivningsguide.

Förskrivningsguiden betonar följande:

- Kriterier för patientselektion, inklusive information om att Pioglitazon inte skall användas som förstahandsval. Behovet för att regelbundet utvärdera nyttan av behandlingen bör också understrykas.
- Risken för blåscancer och relevanta råd för att minimera riskerna.
- Risken för hjärtsvikt och relevanta råd för att minimera riskerna.
- Försiktighet vid användning till äldre patienter på grund av åldersrelaterade risker (särskilt blåscancer, frakturer och hjärtsvikt)

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Actos 15 mg tablett

Pioglitazon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. För ytterligare information se bipacksedel.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Actos 15 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Actos 30 mg tablett

Pioglitazon

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. För ytterligare information se bipacksedel.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tablett

28 tablett

30 tablett

50 tablett

56 tablett

84 tablett

90 tablett

98 tablett

112 tablett

196 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Actos 30 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Actos 45 mg tablett

Pioglitazon

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. För ytterligare information se bipacksedel.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tablett

28 tablett

30 tablett

50 tablett

56 tablett

84 tablett

90 tablett

98 tablett

112 tablett

196 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Actos 45 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Actos 15 mg tabletter

Pioglitazon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT (FÖRKORTNINGAR PÅ DAGAR PÅ KALENDERFÖRPACKNINGAR

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Actos 30 mg tabletter

Pioglitazon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT (FÖRKORTNINGAR PÅ DAGAR PÅ KALENDERFÖRPACKNINGAR)

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Actos 45 mg tabletter

Pioglitazon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT (FÖRKORTNINGAR PÅ DAGAR PÅ KALENDERFÖRPACKNINGAR

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Actos 15 mg tabletter
Actos 30 mg tabletter
Actos 45 mg tabletter
pioglitazon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Actos är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Actos
3. Hur du tar Actos
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Actos ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Actos är och vad det används för

Actos innehåller pioglitazon. Det är ett läkemedel mot diabetes som används för att behandla typ 2 diabetes mellitus hos vuxna, när metformin inte är lämpligt eller gett tillräcklig effekt. Denna typ av diabetes benämns även "icke-insulinberoende" och uppstår vanligtvis i vuxen ålder.

Actos hjälper till att hålla blodsockernivån under kontroll vid typ 2 diabetes så att kroppen bättre kan utnyttja det insulin som bildas. 3 till 6 månader efter att du har startat behandlingen kommer din läkare att undersöka om Actos fungerar för dig.

Actos kan användas som enda behandling hos patienter som inte kan ta metformin och när behandling med diet och motion inte lyckas hålla blodsockernivån under kontroll. Actos kan även läggas till andra behandlingar (såsom metformin, sulfonureider eller insulin) som inte lyckats ge tillräcklig kontroll av blodsockernivån.

2. Vad du behöver veta innan du tar Actos

Ta inte Actos

- om du är allergisk mot pioglitazon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har eller tidigare har haft hjärtsvikt.
- om du har leversjukdom.
- om du har haft diabetisk ketoacidosis (en komplikation av diabetes som orsakar snabb viktnedgång, illamående och kräkningar).
- om du har eller tidigare har haft cancer i urinblåsan
- om du har blod i urinen som din läkare inte har undersökt närmare

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Actos (se även avsnitt 4).

- om du samlar på dig vatten (vätskeretention) eller har problem med hjärtsvikt, speciellt om du är över 75 år. Tala om för din läkare om du tar antiinflammatoriska mediciner som kan orsaka att du samlar på dig vätska och svullnar.
- om du har en typ av diabetesrelaterad ögonsjukdom som heter makulaödem (svullnad i bakre delen av ögat).
- om du har cystor på äggstockarna (polycystiskt ovariesyndrom). Det kan föreligga ökad möjlighet att bli gravid eftersom du kan få ägglossning igen när du tar Actos. Om detta berör dig, använd lämpligt preventivmedel för att undvika oplanerad graviditet.
- om du har problem med lever eller hjärta. Innan du börjar använda Actos kommer du att få lämna blodprov för att kontrollera din leverfunktion. Denna kontroll kan komma att upprepas i intervaller. Vissa patienter som haft typ 2 diabetes mellitus och hjärtsjukdom under många år eller tidigare stroke utvecklade hjärtsvikt vid behandling med Actos och insulin. Informera din läkare så snart som möjligt om du får tecken på hjärtsvikt såsom oväntad andnöd, snabb viktökning eller lokal svullnad (ödem).

Om du använder Actos tillsammans med annan diabetesmedicin är det sannolikt att ditt blodsocker kan sjunka under normala nivåer (hypoglykemi).

Du kan också få en minskning i antalet blodkroppar (anemi).

Benbrott

En högre frekvens av benbrott har konstaterats hos patienter, framförallt hos kvinnor som använde pioglitazon. Din läkare kommer att ta hänsyn till detta vid behandlingen av din diabetes.

Barn och ungdomar

Användning hos barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Andra läkemedel och Actos

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit andra läkemedel eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Du kan normalt fortsätta att använda andra mediciner när du behandlas med Actos. Dock har vissa läkemedel speciellt stor sannolikhet att påverka mängden socker i ditt blod:

- Gemfibrozil (kolesterolsänkande)
- Rifampicin (används för behandling av tuberkulos och andra infektioner)

Berätta för din läkare eller apotekspersonal om du använder något av dessa preparat. Ditt blodsocker kommer att kontrolleras och din dos av Actos kan komma att behöva justeras.

Actos med mat och dryck

Tabletterna kan tas med eller utan mat. Tabletterna skall sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om

- du är gravid eller tror att du är gravid eller planerar graviditet.
- om du ammar eller tänker amma ditt barn.

Läkaren kommer att råda dig att sluta ta detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel påverkar ej förmågan att köra bil eller använda maskiner, men iaktta försiktighet om du upplever synstörningar.

Actos innehåller laktosmonohydrat

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar Actos.

3. Hur du tar Actos

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig startdos är en tablett 15 mg eller 30 mg pioglitazon en gång dagligen. Läkaren kan öka dosen till maximalt 45 mg en gång om dagen. Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos du ska ta. Om du tycker att effekten av Actos är för svag, ska du kontakta din läkare.

När Actos tas i kombination med andra läkemedel som används för att behandla diabetes (som t ex insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliclazid, tolbutamid), talar din läkare om för dig om du behöver ta en mindre dos av något av dina läkemedel.

Din läkare kommer att ta blodprov regelbundet under behandlingen med Actos. Detta görs för att kontrollera att levern fungerar normalt.

Om du rekommenderats en specialkost för diabetes skall du fortsätta med denna medan du tar Actos.

Kontrollera vikten regelbundet och informera din läkare om vikten ökar.

Om du har tagit för stor mängd av Actos

Om du av misstag tar för många tabletter, eller om någon annan eller ett barn tar ditt läkemedel, tala omedelbart med en läkare eller apotekspersonal. Ditt blodsocker kan falla under normal nivå och kan ökas genom intag av socker. Det rekommenderas att bära med sig sockerbitar, godis, kex eller sockrade fruktdrycker.

Om du har glömt att ta Actos

Försök att ta Actos dagligen såsom ordinerats. Om du emellertid glömmer en dos, fortsatt bara med nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Actos

Actos skall användas dagligen för att uppnå önskad effekt. Om du slutar ta Actos kan din blodsockernivå öka. Tala med din läkare innan du slutar med denna behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Patienter har särskilt upplevt följande allvarliga biverkningar:

Hjärtsvikt har varit vanligt förekommande (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) hos patienter som tar Actos i kombination med insulin. Symptomen är onormal andfåddhet eller snabb viktökning eller lokal svullnad (ödem). Sök vård omedelbart om du upplever något av detta, särskilt om du är över 65 år gammal.

Cancer i urinblåsan har upptäckts hos några patienter (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som tagit Actos. Tecken och symptom på detta kan vara blod i urinen, smärta vid urinering eller urinrängningar (plötsligt behov av att kissa). Kontakta din läkare så snart som möjligt om du upplever något av dessa symptom.

Det har även varit mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) att patienter som tagit Actos i kombination med insulin upplevt lokal svullnad (ödem). Kontakta din läkare snarast möjligt om du upplever denna biverkning.

Det har varit vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) att kvinnliga patienter som tagit Actos har rapporterat benbrott. Benbrott har även rapporterats hos manliga patienter som tagit Actos (förekommer hos ett okänt antal användare). Kontakta din läkare snarast möjligt om du upplever denna biverkning.

Även oklar syn på grund av svullnad (eller vätska) i bakre delen av ögat (förekommer hos okänt antal användare) har rapporterats hos patienter som tar Actos. Kontakta din läkare snarast möjligt om du upplever detta symptom för första gången. Kontakta även din läkare snarast möjligt om du redan har oklar syn och symptomet förvärras.

Allergiska reaktioner har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare) hos patienter som tar Actos. Om du får en allvarlig allergisk reaktion såsom nässelfeber eller att ansiktet, läpparna, tungan eller halsen svullnar, vilket kan orsaka svårigheter att andas eller att svälja, sluta ta detta läkemedel och kontakta omedelbart din läkare.

De andra biverkningar som har förekommit hos patienter som tagit Actos är:

vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- luftvägsinfektion
- synstörning
- viktökning
- känsellöshet

mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- bihåleinflammation
- sömnlöshet

har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

- förhöjda nivåer av leverenzymmer
- allergiska reaktioner

De andra biverkningar som har förekommit hos några patienter som använt Actos tillsammans med något annat diabetesläkemedel är:

mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat blodsocker (hypoglykemi)

vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- yrsel
- ledsmärta
- impotens
- ryggont
- andnöd
- en liten minskning av antalet röda blodkroppar
- väderspänning

mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- socker i urinen, äggvita i urinen
- ökning av enzymer
- svindel
- svettning
- trötthet
- ökad aptit

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Actos ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar är nödvändiga för detta läkemedel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den **aktiva substansen** i Actos är pioglitazon.
- Varje Actos 15 mg tablett innehåller 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- Varje Actos 30 mg tablett innehåller 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- Varje Actos 45 mg tablett innehåller 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- **Övriga innehållsämnen** är laktosmonohydrat, hyprolos, karmelloskalcium och magnesiumstearat. Se avsnitt 2 ”Actos innehåller laktosmonohydrat”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Actos 15 mg tabletter är vita till benvita, runda, kupade (konvexa) tabletter märkta ”15” på ena sidan och ”ACTOS” på andra sidan.
- Actos 30 mg tabletter är vita till benvita, runda, plana tabletter märkta ”30” på ena sidan och ”ACTOS” på andra sidan.
- Actos 45 mg tabletter är vita till benvita, runda, plana tabletter märkta ”45” på ena sidan och ”ACTOS” på andra sidan.

Tabletterna levereras i tryckförpackningar med 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 eller 196 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

България

Takeda България

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

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

medinfo@takeda.de

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +3726817280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34 (91) 663 50 00

France

Takeda France

Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o

Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited

Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S

Τηλ: +45 46 77 11 11

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

Norge

Takeda AS

Tlf: +47 6676 3030

infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H

Tel: +43(0)800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 6600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Tel.+ 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358 (0)9 8545250

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: +46 8 731 28 00

infosweden@takeda.com

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība
Latvijā
Tel: +371 6 7 364 000

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för glimepirid/pioglitazonhydroklorid, metformin/pioglitazon, pioglitazon är CHMP:s slutsatser följande:

Produktinformationen (avsnitt 4.4 och 4.8 i SmPC) innehåller redan information om resultat från kliniska prövningar där en ökad risk för frakturer hos enbart kvinnor påvisats. Epidemiologiska data efter marknadsintroduktion visar på en ökad risk för frakturer hos både män och kvinnor och försiktighet bör iaktas hos patienter med långtidsbehandling. Det rekommenderas därför att produktinformationen för pioglitazoninnehållande produkter uppdateras i de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln för att tydligt återge erfarenheter efter marknadsintroduktion.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för glimepirid/pioglitazonhydroklorid, metformin/pioglitazon, pioglitazon anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) glimepirid/pioglitazonhydroklorid, metformin/pioglitazon, pioglitazon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.