

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Actos 15 mg tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 92,87 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Actos 30 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 76,34 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Actos 45 mg tabletter

Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 114,51 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Actos 15 mg tabletter

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

Actos 30 mg tabletter

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

Actos 45 mg tabletter

Tabletterne er hvide til grålig hvide, runde, flade og mærket med '45' på den ene side og 'ACTOS' 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

som **oral kombinationsbehandling**, sammen med

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

som **trippel oral kombinationsbehandling**, sammen med

- metformin og sulfonylurinstof hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af oral kombinationsbehandling med to præparater.

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

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

Særlige populationer

Ældre

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

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

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

Administration

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
- hjertheinsufficiens eller hjertheinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse I til IV)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose
- blærekræft i anamnesen
- ikke udredt makroskopisk hæmaturi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødemer og hjertheinsufficiens

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

En studie med pioglitazon med kardiovaskulært endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev føjet til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær 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 blærekræft, knoglebrud og hjertheinsufficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærekræft

Tilfælde af blærekræft blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15%) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07%), HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31; p = 0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærekræft, var der 7 tilfælde (0,06%) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02%) i kontrolgruppen. Epidemiologiske studier har også antydnet en let øget risiko for blærekræft hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, selv om ikke alle studier fandt en statistisk signifikant øget risiko.

Risikofaktorer for blærekræft bør vurderes 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 studier (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 studier med pioglitazon.

Hypoglykæmi

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

Øjenlidelser

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

Andre

I en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter 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 CYP2C8-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).

Actos-tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier 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. Studier hos mennesker tyder ikke på induktion af det vigtigste inducerbare CYP1A, CYP2C8/9 og CYP3A4. *In vitro*-studier har ikke vist hæmning af nogen CYP-undertyper. Interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontraktiva, ciclosporin, calciumblokkere og HMGCoA-reduktasehæmmere, kan ikke forventes.

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) 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 CYP2C8) har resulteret i en 54% nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at pioglitazon dosis skal øges, når rifampicin gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
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
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		

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
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
Nyrer og urinveje					
hæmaturi		almindelig			
glukosuri			ikke almindelig		
proteinuri			ikke almindelig		
Det reproduktive system og mammæ					
erektile dysfunktion		almindelig			
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet					
ødemer ⁵					meget almindelig
træthed			ikke almindelig		
Undersøgelser					
øget vægt ⁶	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
forhøjet kreatinkinase				almindelig	
forhøjet laktat- dehydrogenase			ikke almindelig		
forhøjet alanin- aminotransferase ⁷	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

³ I kontrollerede kliniske studier er hyppigheden af rapporteret hjerteinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonfylurinstof-grupperne, men var forøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6% højere med pioglitazon end med placebo. Dette førte imidlertid ikke til øget dødelighed i dette studie. Hos de patienter, der fik pioglitazon og insulin i dette studie, var procentdelen af patienter med hjertesvigt højere hos patienterne ≥ 65 år end hos patienterne under 65 år (9,7% sammenlignet med 4,0%). Hos de patienter, der fik insulin uden pioglitazon, var incidensen af hjertesvigt 8,2% hos patienter ≥ 65 år og 4,0% hos patienter under 65 år. Der er rapporteret om hjerteinsufficiens under anvendelse af pioglitazon post-marketing og hyppigere, når pioglitazon bruges i kombination med insulin og hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

⁴ Der blev udført en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe, der blev behandlet i op til 3,5 år. Der blev observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6%) sammenlignet med komparator (1,7%). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3%) sammenlignet med komparator (1,5%). I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1%) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5%) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7%) sammenlignet med komparator (2,1%). 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 (sulfonfylurinstof, 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 sulfonfylurinstof. I studier med kombinationsbehandling medførte pioglitazon givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,5 kg i løbet af et år og på 2,8 kg, hvis pioglitazon blev givet som tillæg til sulfonfylurinstof. I sammenligningsgrupperne medførte sulfonfylurinstof givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,3 kg, og metformin givet i tillæg til sulfonfylurinstof medførte et gennemsnitligt vægttab på 1,0 kg.

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede 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 klassifikation: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insulin, ATC-kode: A10BG03.

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

Reguleringen af fastende og postprandialt blodsukker forbedres hos patienter med type 2-diabetes mellitus. Den forbedrede blodsukkerregulering er associeret med en reduktion af både fastende og postprandiale insulinkoncentrationer i plasma. Et klinisk forsøg, hvor pioglitazon blev sammenlignet med gliclazid begge som monoterapi, blev forlænget til en varighed af to år for at undersøge hvornår behandlingen svigter (defineret som forekomst af $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ efter de første seks måneders behandling). Kaplan-Meier analyse viste kortere tid til behandlingssvigt hos patienter behandlet med gliclazid sammenlignet med pioglitazon. Efter to år var glykæmisk kontrol (defineret som $HbA_{1c} < 8,0\%$) opretholdt hos 69% af patienterne behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50% af patienterne behandlet med gliclazid. I et to års forsøg med kombinationsbehandling sammenlignes pioglitazon med gliclazid, når behandlingen blev adderet til metformin. Her viste glykæmiske kontrolmålinger (målt som middelændringer i HbA_{1c} fra baseline), at de var omtrentlig de samme de to grupper imellem efter et år. Hastigheden, hvorved forringelsen af HbA_{1c} i løbet af det andet år skete, var lavere med pioglitazon end med gliclazid.

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

En HOMA analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske studier 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 pioglitzazons 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, angiotensinkonverterende enzym (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 ødemer, vægtøgning og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen øgning i dødeligheden som følge af hjertesvigt.

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylengrupper. Dette sker fortrinsvis via CYP2C8, 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-studier har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen CYP-undertyper. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare CYP-isoenzymer 1A, 2C8/9 og 3A4 hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) eller rifampicin (en inducer af CYP2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

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

Ældre

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

Miljørisikovurdering

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Carmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 28, 56, 98 og 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/150/001
EU/1/00/150/003
EU/1/00/150/004
EU/1/00/150/006
EU/1/00/150/009

EU/1/00/150/010
EU/1/00/150/012
EU/1/00/150/015
EU/1/00/150/025
EU/1/00/150/027
EU/1/00/150/029

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 13.10.2000

Dato for seneste fornyelse: 31.08.2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

08/2023

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

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE 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. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park, Kilruddery
County Wicklow
Irland

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

Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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

Actos 15 mg tabletter

pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

56 tabletter

98 tabletter

112 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Indtages gennem munden.

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 IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/150/001 28 tabletter
EU/1/00/150/009 56 tabletter
EU/1/00/150/003 98 tabletter
EU/1/00/150/025 112 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Actos 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**

Actos 30 mg tabletter

pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

56 tabletter

98 tabletter

112 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Indtages gennem munden.

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 IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/150/004 28 tabletter
EU/1/00/150/010 56 tabletter
EU/1/00/150/006 98 tabletter
EU/1/00/150/027 112 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Actos 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**

Actos 45 mg tabletter

pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

98 tabletter

112 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Indtages gennem munden.

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 IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/150/012 28 tabletter
EU/1/00/150/015 98 tabletter
EU/1/00/150/029 112 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Actos 45 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Actos 15 mg tabletter

pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

FORKORTELSER FOR UGEDAGE TIL KALENDERPAKNINGER:

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Actos 30 mg tabletter

pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

FORKORTELSER FOR UGEDAGE TIL KALENDERPAKNINGER:

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Actos 45 mg tabletter

pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

FORKORTELSER FOR UGEDAGE TIL KALENDERPAKNINGER:

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til brugeren

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

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

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Actos til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Actos

Tag ikke Actos

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Actos (se også punkt 4)

- hvis De har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis De er over 75 år. Hvis De tager antiinflammatoriske (betændelseshæmmende) lægemidler, som også kan forårsage væskeophobning og hævelse, skal De også fortælle det til lægen.
- hvis De lider af en særlig diabetisk øjenlidelse, som hedder makulaødem (væskeansamling i det bagerste af øjet).
- hvis De har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for at blive gravid, fordi De kan få ægløsning igen, når De tager Actos. Hvis dette er relevant for Dem, skal De anvende sikker prævention, så De undgår uønsket graviditet.
- hvis De har problemer med Deres lever eller hjerte. Før De begynder at tage Actos, vil De 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 Actos og insulin samtidig. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis De oplever tegn på hjertesvigt såsom usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer).

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

De kan også få blodmangel (anæmi).

Knoglebrud

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

Børn og unge

Actos anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Actos

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

De kan normalt blive ved med at tage anden medicin, mens De får Actos. Visse typer medicin er dog særlig tilbøjelige til at påvirke blodsukkeret:

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

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis De får et af disse lægemidler. De vil få kontrolleret blodsukkeret for at se, om De skal have ændret dosis af Actos.

Brug af Actos sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

Fortæl Deres læge

- hvis De er, tror De er eller planlægger at blive gravid.
- hvis De ammer eller ønsker at amme Deres barn.

Deres læge vil råde Dem til at stoppe med at tage denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel vil ikke påvirke Deres evne til at køre bil eller arbejde med maskiner, men vær forsigtig, hvis De får synsforstyrrelser.

Actos indeholder lactosemonohydrat

Kontakt lægen, før De tager Actos, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal De tage Actos

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

Den normale start dosis er 1 tablet på 15 mg eller 30 mg pioglitazon en gang daglig. Deres læge kan øge dosis til maksimalt 45 mg en gang daglig. Deres læge vil fortælle Dem hvilken dosis, De skal tage.

Tal med lægen, hvis De har indtryk af, at effekten af Actos er for svag.

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

Deres læge vil bede Dem om at få taget blodprøver periodevis, mens De er i behandling med Actos. Dette sker for at checke, at Deres lever fungerer normalt.

Hvis De følger en særlig diæt på grund af Deres diabetes, skal De fortsætte med denne diæt, mens De tager Actos.

De skal tjekke Deres vægt med jævne mellemrum; hvis vægten stiger, underret da Deres læge.

Hvis De har taget for meget Actos

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis De ved en fejltagelse har taget for mange tabletter, eller hvis en anden eller et barn tager Deres medicin. Blodsukkeret kan derved falde til under det normale niveau og kan bringes til at stige igen ved indtagelse af sukker. Det anbefales, at De altid medbringer sukkerknalder, slik, kiks eller sød frugtjuice.

Hvis De har glemt at tage Actos

Tag Actos dagligt som foreskrevet. Hvis De glemmer en dosis, skal De imidlertid bare fortsætte med den næste dosis som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkelt doser.

Hvis De holder op med at tage Actos

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

Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

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

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" (kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede) hos patienter, der tager Actos. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen,

smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis De oplever nogen af disse symptomer, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge.

Lokale væskeansamlinger (ødemer) har ligeledes været meget almindeligt forekommende (kan påvirke flere end 1 ud af 10 behandlede) hos patienter, der tager Actos i kombination med insulin. Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever denne bivirkning.

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

Synsforstyrrelser på grund af hævelse (eller væske) bagest i øjet er ligeledes blevet indberettet hos patienter, der tager Actos (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data). Hvis De får disse symptomer for første gang, eller hvis de bliver værre, skal De kontakte lægen snarest muligt. De skal også kontakte Deres læge hurtigst muligt, hvis De allerede har sløret syn, og symptomerne forværres.

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

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

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

- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtstigning
- følelsesløshed

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

- bihulebetændelse (sinuitis)
- søvnløshed (insomni)

ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

- forhøjede leverenzzymer
- allergiske reaktioner

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

meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 behandlede)

- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

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

- hovedpine
- svimmelhed
- ledsmerter
- impotens
- rygsmerter
- kortåndethed
- let nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)
- luftafgang fra tarmen

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

- sukker i urinen, protein i urinen

- forhøjede enzyntal
- svimmelhed, hvor det føles som om, at verden drejer rundt (vertigo)
- svedudbrud
- træthed
- øget appetit

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apoteketspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Actos indeholder

- Aktivt stof: pioglitazon.
Hver Actos 15 mg tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
Hver Actos 30 mg tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
Hver Actos 45 mg tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose, carmellosecalcium og magnesiumstearat. Se punkt 2 ”Actos indeholder lactosemonohydrat”.

Udseende og pakningsstørrelser

- Actos 15 mg tabletter er hvide til grålighvide, runde, konvekse tabletter, der er mærkede med ‘15’ på den ene side og ‘ACTOS’ på den anden side.
- Actos 30 mg tabletter er hvide til grålighvide, runde, flade tabletter, der er mærkede med ‘30’ på den ene side og ‘ACTOS’ på den anden side.
- Actos 45 mg tabletter er hvide til grålighvide, runde, flade tabletter, der er mærkede med ‘45’ på den ene side og ‘ACTOS’ på den anden side.

Tabletterne leveres i blisterpakninger a 28, 56, 98 eller 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

Fremstiller

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irland.
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spanien.
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret august 2023.

De kan finde yderligere oplysninger om Actos på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.