VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pioglitazone Accord 15 mg tabletter
Pioglitazone Accord 30 mg tabletter
Pioglitazone Accord 45 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pioglitazone Accord 15 mg tabletter
Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver tablett inneholder 37,24 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Pioglitazone Accord 30 mg tabletter
Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver tablett inneholder 74,46 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Pioglitazone Accord 45 mg tabletter
Hver tablett inneholder 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver tablett inneholder 111,70 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Pioglitazone Accord 15 mg tabletter
Tablettene er hvite til elfenbenshvite, runde, bikonvekse, udrasjerte og preget med 'P' på en side og '15' på den andre siden.

Pioglitazone Accord 30 mg tabletter
Tablettene er hvite til elfenbenshvite, flate, runde, udrasjerte og med skråkant, preget med 'PIO' på en side og '30' på den andre siden.

Pioglitazone Accord 45 mg tabletter
Tablettene er hvite til elfenbenshvite, flate, runde, udrasjerte og med skråkant, preget med 'PIO' på en side og '45' på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pioglitazon er indisert som annen- eller tredjelinjebehandling av type 2 diabetes mellitus som beskrevet nedenfor:

som **monoterapi**
- til voksne pasienter (spesielt overvektige pasienter) som er utilstrekkelig kontrollert ved hjelp av diett og mosjon og som ikke kan benytte metformin pga. kontraindikasjon eller intoleranse.

som kombinasjonsbehandling **med ett annet peroralt antidiabetikum**
- metformin til voksne pasienter (spesielt overvektige pasienter) med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross bruk av maksimal tolererbar dose metformin som monoterapi.
- sulfonylurea, kun til voksne pasienter som ikke kan benytte metformin pga. kontraindikasjon eller intoleranse og med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross bruk av et sulfonylurea som monoterapi.

som kombinasjonsbehandling **med to andre perorale antidiabetika**
- metformin og sulfonylurea hos voksne pasienter (spesielt overvektige pasienter) med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross kombinasjon av to perorale antidiabetika.

- Pioglitazon er også indisert i kombinasjon med insulin hos voksne type 2 diabetikere med utilstrekkelig glykemisk kontroll under insulinbehandling, der metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse (se pkt. 4.4).

Etter initiering av behandling med pioglitazon bør pasienter undersøkes etter 3 til 6 måneder for å vurdere om behandlingsrespons er tilfredsstillende (f.eks. reduksjon av HbA_{1c}). Hos pasienter som ikke viser tilfredsstillende respons bør behandling med pioglitazon seponeres. I lys av mulig risiko ved langvarig behandling, bør forskrivere bekrefte at fordelene ved pioglitazon er opprettholdt ved etterfølgende rutineundersøkelser (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pioglitazonbehandling kan startes med 15 mg eller 30 mg én gang daglig. Dosen kan økes trinnvis opp til 45 mg én gang daglig.

Ved kombinasjon med insulin kan eksisterende insulindose opprettholdes ved start av pioglitazonbehandling. Dersom pa sienter rapporterer om hypoglykemi, skal insulindosen reduseres.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering hos eldre pasienter er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Leger bør starte behandling med den lavest tilgjengelige dosen og øke dosen gradvis, spesielt hvis pioglitazon brukes i kombinasjon med insulin (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 4 ml/min) er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelig informasjon for dialysepasienter, derfor bør ikke pioglitazon gis til slike pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Pioglitazon bør ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pioglitazone Accord hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Pioglitazon tabletter tas oralt én gang daglig til eller utenom måltid. Tablettene bør svelges med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Pioglitazon er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- hjertesvikt eller tidligere hjertesvikt (NYHA klasse I til IV)
- nedsatt leverfunksjon
- diabetisk ketoacidose
- nåværende blærekreft eller som tidligere har hatt blærekreft
- ikke tidligere undersøkt makroskopisk hematuri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskeretensjon og hjertesvikt

Pioglitazon kan forårsake væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Ved behandling av pasienter som har minst en risikofaktor for utvikling av kongestiv hjertesvikt (f.eks. tidligere myokardinfarkt eller symptomatisk koronar arteriell lidelse eller de eldre), bør man starte med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning eller ødem, særlig de med redusert hjertefunksjon. Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon er brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem når pioglitazon benyttes i kombinasjon med insulin. Siden både insulin og pioglitazon er assosiert med væskeretensjon, kan samtidig bruk øke risikoen for ødemer. Tilfeller av perifert ødem og hjertesvikt er rapportert etter markedsføring hos pasienter som samtidig bruker pioglitazon og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler inklusiv selektive COX-2-hemmere. Pioglitazonbehandling bør avsluttes ved forverring av kardial status.

En studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter er gjennomført hos pasienter under 75 år med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse. Pioglitazon eller placebo ble lagt til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i inntil 3,5 år. Denne studien viste en økning i rapporter om hjertesvikt.

Eldre

Kombinasjonsbruk med insulin bør vurderes med forsiktighet hos eldre pasienter på grunn av økt risiko for alvorlig hjertesvikt.

I lys av aldersrelaterte risikofaktorer (spesielt blærekreft, brudd og hjertesvikt) bør nytte/risiko-forholdet vurderes nøye, både før og under behandling hos eldre.

Blærekreft

Tilfeller av blærekreft har blitt hyppigere rapportert i en meta-analyse fra kontrollerte kliniske studier med pioglitazon (19 tilfeller blant 12506 pasienter, 0,15 %) sammenlignet med kontrollgrupper (7 tilfeller blant 10212 pasienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31, P=0,029). Etter eksklusjon av pasienter som var blitt eksponert for studielegemidlet i mindre enn ett år ved blærekreftdiagnosen, var det 7 tilfeller (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene. Epidemiologiske studier har også antydet en liten, økt risiko for blærekreft hos diabetiske pasienter behandlet med pioglitazon, selv om ikke alle studier identifiserte en statistisk signifikant økt risiko.

Risikofaktorer for blærekreft bør vurderes før initiering av pioglitazonbehandling (risikofaktorer inkluderer alder, røykevaner, eksponering overfor enkelte yrkesrelaterte eller kjemoterapeutiske

midler, f.eks. cyklofosfamid eller tidligere strålebehandling i bekkenområdet). Enhver årsak til makroskopisk hematuri bør undersøkes før initiering av pioglitazonbehandling.

Pasienter bør oppfordres til å kontakte legen sin umiddelbart hvis makroskopisk hematuri eller andre symptomer som dysuri eller blæretenesmer oppstår i løpet av behandlingen.

Monitorering av leverfunksjon

Det finnes svært få rapporter om hepatocellulær dysfunksjon ved bruk etter markedsføring (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at pasienter som behandles med pioglitazon får undersøkt sine leverenzymer regelmessig. Leverenzymene bør sjekkes før initiering av pioglitazonbehandling hos alle pasienter. Pioglitazonbehandling bør ikke initieres hos pasienter med forhøyede leverenzymer (ALAT > 2,5 x øvre normalgrense) eller med andre tegn på leversykdom.

Etter initiering av pioglitazonbehandling, er det anbefalt at leverenzymene sjekkes regelmessig ifølge klinisk skjønn. Hvis ALAT-nivåene øker til 3 x øvre normalgrense under pioglitazonbehandling, bør leverenzymnivåene undersøkes igjen så raskt som mulig. Hvis ALAT forblir > 3 x øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Hvis en pasient utvikler symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon, inkludert uforklarlig kvalme, oppkast, magesmerter, utmattelse, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymene sjekkes. Avgjørelsen om pasienten skal fortsette pioglitazonbehandlingen bør baseres på klinisk vurdering i påvente av laboratorieresultater. Hvis gulsott observeres, bør legemidlet seponeres.

Vektøkning

I kliniske studier med pioglitazon ble det observert en doserelatert vektøkning som kan skyldes fettakkumulering og kan i noen tilfeller være assosiert med væskeretensjon. I visse tilfeller kan vektøkning være symptom på hjertesvikt og vekten bør derfor overvåkes nøye. En del av behandlingen av diabetes er kostendring. Pasienter bør rådes til nøye å følge en kalorikontrollert diett.

Hematologi

Det ble sett en liten reduksjon i gjennomsnittlig hemoglobin (4 % relativ reduksjon) og hematokritverdi (4,1 % relativ reduksjon) under behandling med pioglitazon, samsvarende med hemodilusjon. Tilsvarende endringer ble sett hos pasienter behandlet med metformin (hemoglobin 3-4 % og hematokritverdi 3,6-4,1 % relativ reduksjon), samt i noe mindre utstrekning hos pasienter behandlet med sufonylureapreparat og insulin (hemoglobin 1-2 % og hematokritverdi 1-3,2 % relativ reduksjon) i de komparatorkontrollerte studiene med pioglitazon.

Hypoglykemi

Som en følge av økt insulinfølsomhet kan pasienter som får pioglitazon som kombinasjonsterapi med et sulfonylureapreparat (peroral dobbel- eller trippelterapi) eller sammen med insulin, ha risiko for doserelatert hypoglykemi: Dosereduksjon av sulfonylureapreparat eller insulin kan være nødvendig.

Øyelidelser

Etter markedsføring er nye tilfeller eller forverring av makulaødem med redusert synsskarphet rapportert ved bruk av tiazolidindioner, inkludert pioglitazon. Mange av disse pasientene rapporterte om samtidig perifert ødem. Det er uklart om det er en direkte sammenheng mellom pioglitazon og makulaødem, men forskrivere bør være oppmerksom på muligheten for makulaødem dersom pasienter rapporterer om synsforstyrrelse. Henvisning til øyelege bør overveies.

Annet

I en samleanalyse av rapporter om bivirkninger fra randomiserte, kontrollerte, dobbelt blinde kliniske studier hos mer enn 8100 pasienter behandlet med pioglitazon og 7400 med komparator i inntil 3,5 år er det sett økt insidens av frakturer hos kvinner.

Frakturer ble observert hos 2,6 % av kvinnene som tok pioglitazon sammenlignet med 1,7 % av kvinnene behandlet med komparator. Det ble ikke sett økning i frakturrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %).

Kalkulert insidens av frakturer var 1,9 frakturer pr. 100 pasientår hos kvinner som var behandlet med pioglitazon og 1,1 frakturer pr. 100 pasientår hos kvinner behandlet med komparator. Observert risikoøkning for frakturer for kvinner inkludert i dette datagrunnlaget med pioglitazon er derfor 0,8 frakturer pr. 100 pasientår.

I PROactive-studien, studie av kardiovaskulær risiko som gikk over 3,5 år, erfarte 44/870 (5,1 %: 1,0 fraktur pr. 100 pasientår) av kvinnene behandlet med pioglitazon frakturer, sammenlignet med 23/905 (2,5 %: 0,5 frakturer pr. 100 pasientår) av pasientene behandlet med komparator. Det ble ikke sett økning i frakturrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %).

Noen epidemiologiske studier har antydet lignende økt risiko for benfrakturer hos både menn og kvinner.

Risikoen for frakturer skal tas i betraktning ved langtidsbehandling med pioglitazon hos pasienter (se pkt. 4.8).

Som en konsekvens av økt virkning av insulin, kan pioglitazonbehandling hos pasienter med polycystisk ovariesyndrom føre til fornyet eggløsning. Disse pasientene har større risiko for å bli gravide. Pasientene bør være oppmerksomme på risikoen for graviditet. Dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Pioglitazon bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering av cytokrom P450 2C8 inhibitorer (for eksempel gemfibrozil) eller indusere (for eksempel rifampicin). Glykemisk kontroll bør monitoreres nøye. Dosejustering av pioglitazon innenfor anbefalt doseringområde eller endring i diabetesbehandling bør vurderes. (se pkt. 4.5).

Pioglitazone Accord tabletter inneholder laktosemonohydrat og bør derfor ikke gis til pasienter med arvelig galaktoseintoleranse, pasienter med en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller pasienter med glukose-galaktose malabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har noen relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoxin, warfarin, fenprokumon eller metformin. Samtidig administrering av pioglitazon og sulfonylurea synes ikke å påvirke farmakokinetikken til sulfonylurea. Studier på mennesker viser ingen induksjon av de lettest induserbare cytokrom P450, 1A, 2C8/9 eller 3A4. *In vitro* studier har ikke vist inhibering av noen subtyper av cytokrom P450. Interaksjoner med substanser som metaboliseres av disse enzymene, for eksempel p-piller, ciklosporin, kalsiumkanalblokkere eller HMG-CoA-reduktasehemmere, forventes ikke.

Samtidig bruk av pioglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av cytokrom P450 2C8) er rapportert å gi 3-dobbel økning i AUC for pioglitazon. Ettersom dette kan medføre en økning i risiko for doserelaterte bivirkninger, kan en reduksjon av pioglitazondosen være nødvendig når gemfibrozil administreres samtidig. Nøye monitorering av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av pioglitazon og rifampicin (en induser av cytokrom P450 2C8) er rapportert å gi 54 % reduksjon i AUC for pioglitazon. Det kan være nødvendig å redusere pioglitazondosen ved samtidig administrering av rifampicin. Nøye monitorering av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilfredsstillende humandata til å avgjøre sikkerheten ved bruk av pioglitazon under graviditet. Hemming av fostervekst var åpenbar i dyrestudier med pioglitazon. Dette var på grunn av pioglitazons evne til å svekke morens hyperinsulinemi og økte insulinresistens som forekommer under graviditet, og dermed reduseres tilgjengeligheten av metabolske substrater for fostervekst. Relevansen av en slik mekanisme hos mennesker er uklar og pioglitazon bør derfor ikke brukes ved graviditet.

Amming

Det er vist at pioglitazon finnes i melken til ammende rotter. Det er ikke kjent om pioglitazon skilles ut i human melk. Pioglitazon bør ikke gis til ammende.

Fertilitet

I fertilitetsstudier hos dyr var det ingen effekt på kopulasjon, befruktning eller fertilitetsindeks.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pioglitazone Accord har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som får endret syn bør imidlertid være forsiktige ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert hyppigere (> 0,5 %), og mer enn som isolerte tilfeller, hos pasienter som fikk pioglitazon sammenlignet med placebo i dobbeltblinde studier er listet nedenfor klassifisert etter MedDRA konvensjonen for frekvens og organklasse. Frekvensene er definert som: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter synkende insidens etterfulgt av synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkning	**Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan**				
	Mono-terapi	**Kombinasjon**			
		med metformin	**med sulfo-nylurea**	**med metformin og sulfo-nylurea**	**med insulin**
Infeksjoner og parasittære sykdommer					
infeksjon i øvre luftveier	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
bronkitt					vanlige
sinusitt	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)					

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono-terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo-nylurea	med metformin og sulfo-nylurea	med insulin
blærekreft	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet					
overfølsomhet og allergiske reaksjoner[1]	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer					
hypoglykemi			mindre vanlige	svært vanlige	vanlige
økt appetitt			mindre vanlige		
Nevrologiske sykdommer					
hypestesi	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
hodepine		vanlige	mindre vanlige		
svimmelhet			vanlige		
insomnia	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Øyesykdommer					
endret syn[2]	vanlige	vanlige	mindre vanlige		
makulaødem	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint					
vertigo			mindre vanlige		
Hjerte-sykdommer					
hjertesvikt[3]					vanlige
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum					
dyspné					vanlige
Gastrointestinale sykdommer					
flatulens		mindre vanlige	vanlige		
Hud- og underhuds-sykdommer					
svetting			mindre vanlige		
Sykdommer i muskler,					

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono-terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo-nylurea	med metformin og sulfo-nylurea	med insulin
bindevev og skjelett					
benfraktur[4]	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
artralgi		vanlige		vanlige	vanlige
ryggsmerter					vanlige
Sykdommer i nyre- og urinveier					
hematuri		vanlige			
glukosuri			mindre vanlige		
proteinuri			mindre vanlige		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					
erektil dysfunksjon		vanlige			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet					
ødem[5]					svært vanlige
tretthet			mindre vanlige		
Undersøkelser					
vektøkning[6]	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
økt kreatinkinase i blod				vanlige	
økt laktat-dehydrogenase			mindre vanlige		
økt alaninamino-transferase[7]	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[1] Etter markedsføring er det innkommet rapporter om overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter som er behandlet med pioglitazon. Disse reaksjonene inkluderer anafylaksi, angioødem og urticaria.

[2] Endret syn er hovedsaklig rapportert tidlig i behandlingen, og er relatert til endringer i blodglukosenivå forårsaket av forbigående endringer av turgiditet og refraksjonsindeks i linsen, som observert med andre hypoglykemiske behandlinger.

[3] I kontrollerte kliniske studier var insidensen av rapportert hjertesvikt ved pioglitazonbehandling den samme som ved placebo-, metformin- og sulfonylureabehandlede pasienter, men økt ved kombinasjonsbehandling med insulin. I en studie hos pasienter med eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, var insidens av alvorlig hjertesvikt 1,6 % høyere for pioglitazon enn for placebo ved tillegg til behandling som inkluderte insulin. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien. Hos pasienter som fikk pioglitazon og insulin i denne studien, ble det observert en høyere andel pasienter med hjertesvikt hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med de som var yngre enn 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos pasienter som fikk insulin uten pioglitazon, var forekomsten av hjertesvikt 8,2 % hos de ≥ 65 år sammenlignet med 4,0 % hos pasienter yngre enn 65 år. Etter markedsføring er hjertesvikt rapportert, og hyppigere når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt.

[4] En samleanalyse av rapporter om bivirkninger fra randomiserte, kontrollerte, dobbelt blinde kliniske studier hos mer enn 8100 pasienter behandlet med pioglitazon og 7400 med komparator i inntil 3,5 år er gjennomført. En høyere frakturrate ble observert hos kvinner som tok pioglitazon (2,6 %) versus komparator (1,7 %). Det ble ikke sett økning i frakturrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %). I PROactive-studien, studie over 3,5 år, erfarte 44/870 (5,1 %) av kvinnene frakturer, sammenlignet med 23/905 (2,5 %) av pasientene behandlet med komparator. Det ble ikke sett økning i frakturrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %). Benfrakturer etter markedsføring er rapportert hos både menn og kvinner (se pkt. 4.4).

[5] Ødem ble rapportert hos 6-9 % av pasientene som ble behandlet med pioglitazon i ett år i kontrollerte kliniske studier. Frekvensen av ødemer i komparatorgruppene (sulfonylurea, metformin) var 2-5 %. De rapporterte ødemer var vanligvis milde til moderate og førte som regel ikke til seponering av behandlingen.

[6] Pioglitazon gitt som monoterapi ga 2-3 kg gjennomsnittlig vektøkning i løpet av ett år i aktiv-komparatorkontrollerete kliniske studier. Dette tilsvarte det som ble sett med sulfonylurea som aktiv komparator. Kombinasjonsstudier hvor pioglitazon ble gitt som tillegg til metformin ga en vektøkning i løpet av et år på 1,5 kg, og som tillegg til sulfonylurea en vektøkning på 2,8 kg. I komparatorgruppen hvor sulfonylurea ble gitt som tillegg til metformin, resulterte dette i en vektøkning på 1,3 kg, og tillegg av metformin til sulfonylurea medførte et vekttap på 1,0 kg.

[7] I kliniske studier med pioglitazon, var forekomsten av økning av ALAT til mer enn tre ganger over øvre normalgrense, lik som for placebo, men lavere enn det som ble sett i komparatorgruppene med metformin eller sulfonylurea. Gjennomsnittsnivå for leverenzymer sank ved pioglitazonbehandling. Sjeldne tilfeller av forhøyede leverenzymer og hepatocellulær dysfunksjon har forekommet ved bruk etter markedsføring. Selv om dette har vært fatalt i svært sjeldne tilfeller, er en kausal sammenheng ikke etablert.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier har pasienter tatt pioglitazon med høyere doser enn den høyeste anbefalte dose på 45 mg daglig. Den høyeste rapporterte dose på 120 mg/dag i fire dager, deretter 180 mg/dag i syv dager medførte ingen symptomer.
Hypoglykemi kan forekomme ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Symptomatiske og generelle støttende tiltak bør iverksettes ved tilfelle av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin,
ATC-kode: A10BG03.

Effekten av pioglitazon skyldes trolig en reduksjon i insulinresistens. Pioglitazon synes å virke via aktivering av spesifikke nukleære reseptorer (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma) som fører til økt insulinsensitivitet i lever, fett og muskel-skjelett celler hos dyr. Behandling med pioglitazon er vist å redusere hepatisk glukoseproduksjon og å øke perifer glukoseomsetning ved tilfeller av insulinresistens.

Fastende og postprandial glykemisk kontroll forbedres hos pasienter med diabetes mellitus type 2. Den forbedrede glykemiske kontrollen er assosiert med reduksjon i både fastende og postprandiale insulinkonsentrasjoner i plasma. En klinisk studie med pioglitazon vs. gliclazid monoterapi, ble forlenget til to år for å vurdere tid til behandlingssvikt (definert som $HbA_{1c} \geq 8,0$ % etter første seks måneders behandling). Kaplan-Meieranalyser viste kortere tid til behandlingssvikt hos pasienter behandlet med gliclazid sammenlignet med pioglitazon. Ved toårskontroll var glykemisk kontroll (definert som $HbA_{1c} < 8,0$ %) opprettholdt hos 69 % av pasientene behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50 % av gliclazidpasientene. I en studie over to år med kombinasjonsbehandling som sammenlignet pioglitazon med gliclazid som tillegg til metformin, var glykemisk kontroll målt som gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} fra baseline, lik i behandlingsgruppene etter ett år. Graden av forverring av HbA_{1c} i løpet av andre år, var mindre for pioglitazon enn for gliclazid.

I en placebokontrollert studie ble pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på tross av tre måneders insulinoptimalisering, randomisert til pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Pasienter som fikk pioglitazon hadde en gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} på 0,45 % og en reduksjon i insulindose sammenlignet med de som fortsatte på insulin alene.

HOMA-analyser viser at pioglitazon bedrer betacellefunksjon og øker insulinsensitiviteten. Kliniske studier på to år har vist at denne effekten vedvarer.

I kliniske studier på ett år, ga pioglitazon entydig statistisk signifikant reduksjon i albumin/kreatinin-ratio sammenlignet med baseline.

Effekten av pioglitazon (45 mg monoterapi *vs*. placebo) er undersøkt i en mindre 18-ukers studie hos pasienter med type 2 diabetes. Pioglitazon ble forbundet med en signifikant vektøkning. Mengden av abdominalt fett ble signifikant redusert, mens det var en økning i ekstra-abdominalt fett. Tilsvarende endringer i kroppsfettfordeling som skyldes pioglitazon har medført en forbedring i insulinsensitivitet. I de fleste kliniske studier ble det observert reduksjon i total mengde plasmatriglyserider og frie fettsyrer og en økning i HDL-kolesterolnivåene sammenlignet med placebo, med en liten, men ikke klinisk signifikant økning i LDL-kolesterolnivåene.

I kliniske studier av inntil to års varighet, reduserte pioglitazon totale plasmatriglyserider og frie fettsyrer, og økte HDL kolesterolnivå sammenlignet med placebo, metformin og gliclazid. Pioglitazon ga ikke statistisk signifikant økning i LDL kolesterolnivå sammenlignet med placebo, mens reduksjon ble observert hos metformin eller gliclazid. I en 20-ukers studie reduserte pioglitazon fastende triglyserider så vel som postprandial hypertriglyseridemi ved effekt både på absorbert triglyserid og triglyserid syntetisert i lever. Disse effektene var uavhengig av pioglitazons effekt på glykemi og var statistisk signifikant forskjellig fra glibenklamid.

I PROactive, en studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter, ble 5238 pasienter med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, randomisert til pioglitazon eller placebo i tillegg til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i inntil 3,5 år. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 62 år; gjennomsnittlig varighet av diabetes var

9,5 år. Omtrent en tredel av pasientene fikk insulin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylureapreparat. For å være aktuelle for studien, måtte pasientene ha hatt ett eller flere av følgende: Myokardinfarkt, slag, perkutan kardial intervensjon eller koronar "bypass graft", akutt koronarsyndrom, koronar arteriell lidelse eller perifer arteriell obstruktiv lidelse. Nesten halvparten av pasientene hadde tidligere myokardinfarkt og ca. 20 % hadde hatt et slag. Ca. halve studiepopulasjonen fylte minst to av de kardiovaskulære inklusjonskriterier. Nesten alle individer (95 %) fikk kardiovaskulære legemidler (betablokkere, ACE-inhibitorer, angiotensin-II-antagonister, kalsiumkanalblokkere, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner, fibrater).

Selv om studien ikke nådde de primære endepunkt som var en sammensetning av total dødelighet, ikke-fatalt myokardinfarkt, slag, akutt koronarsyndrom, større benamputasjoner, koronar revaskularisering og revaskularisering i bena, tyder resultatene på at det ikke er grunn til bekymring for kardiovaskulære langtidseffekter ved bruk av pioglitazon. Imidlertid var insidens av ødem, vektøkning og hjertesvikt økt. Det ble ikke observert økt dødelighet grunnet hjertesvikt.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pioglitazone i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved Type 2 Diabetes Mellitus. Se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pioglitazon absorberes raskt etter oral administrering og maksimal plasmakonsentrasjoner av uforandret pioglitazon oppnås vanligvis 2 timer etter administrering. Proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen ble observert for doser fra 2–60 mg. Steady state oppnås etter 4–7 dagers dosering. Gjentatt dosering fører ikke til akkumulering av substansen eller dens metabolitter. Absorpsjonen påvirkes ikke av matinntak. Absolutt biotilgjengelighet er større enn 80 %.

Distribusjon

Estimert distribusjonsvolum i mennesker er 0,25 l/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter er i høy grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %).

Biotransformasjon

Pioglitazon gjennomgår utbredt hepatisk metabolisering via hydroksylering av alifatiske metylengrupper. Dette er hovedsakelig via cytokrom P450 2C8, selv om flere andre isoformer kan være involvert i mindre grad. Tre av seks identifiserte metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Pioglitazon og metabolitten M-III bidrar like mye til effekten når aktivitet, konsentrasjoner og proteinbindinger tas i betraktning. På samme grunnlag er bidraget til M-IV til effekt cirka tre ganger større enn pioglitazons bidrag. Den relative effekten av M-II er minimal.

In vitro studier har ikke gitt noe bevis for at pioglitazon inhiberer noen subtyper av cytokrom P450. Det forekommer ingen indusering av de lettest induserbare P450-isoenzymene 1A, 2C8/9 eller 3A4 i mennesker.

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoxin, warfarin, fenprokumon eller metformin. Samtidig bruk av pioglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av P450 2C8) eller rifampicin (en induser av P450 2C8) er rapportert å henholdsvis øke/redusere plasmakonsentrasjonen av pioglitazon (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Etter oral administrering av radiomerket pioglitazon til mennesker, ble merkingen hovedsakelig gjenfunnet i feces (55 %) og en mindre del i urinen (45 %). Hos dyr kan bare en liten mengde av uforandret pioglitazon detekteres i urin og feces. Gjennomsnittlig elimineringshalveringstid i plasma av uforandret pioglitazon i mennesker er 5 til 6 timer og for total mengde aktive metabolitter 16 til 23 timer.

Eldre

Steady state farmakokinetikk er lik for pasienter på 65 år og eldre og for yngre personer.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, er plasmakonsentrasjonene av pioglitazon og dets metabolitter lavere enn de som er sett hos personer med normal nyrefunksjon, men oral clearance av modersubstansen er lik. Derfor er konsentrasjonen av fri (ubundet) pioglitazon uforandret.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Total plasmakonsentrasjon av pioglitazon er uforandret, men med et økt distribusjonsvolum. Intrinsik clearance er derfor redusert, kombinert med en større fraksjon ubundet pioglitazon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ekspandering av plasmavolum med hemodilusjon, anemi og reversibel eksentrisk kardial hypertrofi ble observert i toksikologistudier etter gjentatt dosering til mus, rotter, hunder og aper. I tillegg ble det observert økt fettdeponering og infiltrering. Disse funnene ble observert hos alle arter ved plasmakonsentrasjoner ≤ 4 ganger den kliniske eksponeringen. Hemming av fostervekst var synlig i dyrestudier med pioglitazon. Dette var på grunn av pioglitazons evne til å svekke morens hyperinsulinemi og den økte insulinresistensen som forekommer under graviditet og som dermed reduserer tilgjengeligheten av metabolske substrater for fostervekst.

Pioglitazon var uten mutagent potensiale i en hel rekke *in vivo* og *in vitro* mutagenisitetstester. En økt forekomst av hyperplasi (hanner og hunner) og tumorer (hanner) i epitelet i urinblæren ble sett hos rotter behandlet med pioglitazon i opptil 2 år.

Dannelse og tilstedeværelse av urinstein med påfølgende irritasjon og hyperplasi er foreslått som mekanismen bak observert tumorigen respons hos hannrotter. En 24 måneders mekanistisk studie med hannrotter viste at administrasjon av pioglitazon medførte økt forekomst av hyperplastiske forandringer i blæren. Surgjøring av fôret reduserte tumorforekomsten signifikant, men eliminerte den ikke. Nærvær av mikrokrystaller forverret den hyperplastiske responsen, men ble ikke ansett å være hovedårsaken til hyperplastiske forandringer. Relevans av tumorigene funn hos hannrotter for mennesker kan ikke utelukkes.

Det var ingen tumorigen respons hos mus, hos noen av kjønnene. Hyperplasi av urinblæren ble ikke sett hos hunder eller aper behandlet med pioglitazon i opptil 12 måneder.

I en dyremodell på familiær adenomatøs polypose (FAP), økte tumorformeringen i colon ved behandling med to andre tiazolidinedioner. Relevansen av dette funnet er ukjent.

Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA):
Det forventes ingen miljøpåvirkning ved klinisk bruk av pioglitazon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Karmellosekalsium
Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Pioglitazone Accord 15 mg tabletter: 3 år
Pioglitazone Accord 30 mg/ 45 mg tabletter: 4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminiumsblister, pakninger på 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 og 196 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/722/001-010 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 tabletter alu/alu blister)
EU/1/11/722/011-020 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 tabletter alu/alu blister)
EU/1/11/722/021-030 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 tabletter alu/alu blister)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2012
Dato for siste fornyelse: 5 desember 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

VEDLEGG II

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

C. ANDRE FORHOLD OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE FORHOLD OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pioglitazone Accord 15 mg tabletter
Pioglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRENUMMER (NUMRE)

EU/1/11/722/001 14 tabletter
EU/1/11/722/002 28 tabletter
EU/1/11/722/003 30 tabletter
EU/1/11/722/004 50 tabletter
EU/1/11/722/005 56 tabletter
EU/1/11/722/006 84 tabletter
EU/1/11/722/007 90 tabletter
EU/1/11/722/008 98 tabletter
EU/1/11/722/009 112 tabletter
EU/1/11/722/010 196 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pioglitazone Accord 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkodet som inkluderer unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pioglitazone Accord 15 mg tabletter
Pioglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pioglitazone Accord 30 mg tabletter
Pioglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/722/011 14 tabletter
EU/1/11/722/012 28 tabletter
EU/1/11/722/013 30 tabletter
EU/1/11/722/014 50 tabletter
EU/1/11/722/015 56 tabletter
EU/1/11/722/016 84 tabletter
EU/1/11/722/017 90 tabletter
EU/1/11/722/018 98 tabletter
EU/1/11/722/019 112 tabletter
EU/1/11/722/020 196 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pioglitazone Accord 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkodet som inkluderer unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pioglitazone Accord 30 mg tabletter
Pioglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pioglitazone Accord 45 mg tabletter
Pioglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/722/021 14 tabletter
EU/1/11/722/022 28 tabletter
EU/1/11/722/023 30 tabletter
EU/1/11/722/024 50 tabletter
EU/1/11/722/025 56 tabletter
EU/1/11/722/026 84 tabletter
EU/1/11/722/027 90 tabletter
EU/1/11/722/028 98 tabletter
EU/1/11/722/029 112 tabletter
EU/1/11/722/030 196 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pioglitazone Accord 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkodet som inkluderer unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pioglitazone Accord 45 mg tabletter
Pioglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pioglitazone Accord 15 mg tabletter
Pioglitazone Accord 30 mg tabletter
Pioglitazone Accord 45 mg tabletter
Pioglitazon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pioglitazone Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du vite før du bruker Pioglitazone Accord
3. Hvordan du bruker Pioglitazone Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pioglitazone Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pioglitazone Accord er og hva det brukes mot

Pioglitazone Accord inneholder pioglitazon. Det er en medisin mot diabetes som brukes til å behandle type 2 (ikke-insulinavhengig) diabetes mellitus hos voksne når metformin ikke egner seg eller ikke virker tilfredsstillende. Dette er den type diabetes som vanligvis utvikles i voksen alder.

Pioglitazone Accord hjelper å kontrollere sukkernivået i blodet ditt hvis du har type 2 diabetes, ved å hjelpe kroppen din til å bedre nyttiggjøre insulinet den produserer. Legen din vil undersøke om Pioglitazone Accord virker som det skal 3 til 6 måneder etter at du begynner å bruke det.

Pioglitazone Accord kan brukes alene hos pasienter som ikke kan ta metformin, og hvor behandling med kosthold og mosjon ikke regulerer blodsukkeret eller kan brukes sammen med andre behandlinger (f.eks. metformin, sulfonylurea eller insulin) som ikke gir tilstrekkelig regulering av blodsukkeret.

2. Hva du må vite før du bruker Pioglitazone Accord

Bruk ikke Pioglitazone Accord
- dersom du er allergisk overfor pioglitazon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hjertesvikt eller har hatt hjertesvikt tidligere.
- dersom du har en leversykdom.
- dersom du har hatt diabetisk ketoacidose (en følge av diabetes som gir hurtig vekttap, kvalme eller oppkast).
- dersom du har eller har hatt blærekreft.
- dersom du har blod i urinen din, som legen ikke har undersøkt.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Pioglitazone Accord (se også avsnitt 4)

- dersom kroppen din holder på vannet (væskeansamling) eller du har hjertesviktproblemer, spesielt hvis du er over 75 år. Hvis du tar betennelsesdempende legemidler som også kan forårsake væskeansamling og hevelser, må du informere legen din.
- dersom du har en spesiell diabetisk øyelidelse som heter makulaødem (hevelse i bakre del av øyet).
- dersom du har cyster på eggstokkene (polycystisk ovarialsyndrom). Det kan være en økt mulighet for å bli gravid da du kan få eggløsning igjen når du bruker Pioglitazone Accord. Hvis dette er aktuelt for deg skal du bruke egnet prevensjon for å unngå faren for graviditet som ikke er planlagt.
- dersom du har et problem med lever eller hjerte. Før du begynner med Pioglitazone Accord vil det bli tatt en blodprøve for å sjekke leverfunksjonen. Denne prøven kan gjentas regelmessig. Noen pasienter med type 2 diabetes over lang tid og hjertelidelse eller tidligere slag som ble behandlet med Pioglitazone Accord og insulin opplevde utvikling av hjertesvikt. Informer legen din så snart som mulig, dersom du merker tegn på hjertesvikt som uvanlig kortpustethet eller hurtig vektøkning eller lokale hevelser (ødem).

Hvis du bruker Pioglitazone Accord sammen med andre diabetesmedisiner, er det mer sannsynlig at blodsukkeret faller under normalt nivå (hypoglykemi).

Du kan også få redusert antall blodlegemer (anemi).

Benbrudd
Det er sett mange benbrudd hos pasienter, særlig kvinner som har tatt pioglitazon. Legen vil ta hensyn til dette ved behandling av din diabetes.

Barn og ungdom
Bruk hos barn og ungdom under 18 år er ikke anbefalt.

Andre legemidler og Pioglitazone Accord
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du kan vanligvis fortsette å ta andre medisiner mens du blir behandlet med Pioglitazone Accord.
Det er imidlertid sannsynlig at visse legemidler påvirker sukkermengden i blodet:
- gemfibrozil (brukes til å senke kolesterol)
- rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av disse. Blodsukkeret ditt vil bli sjekket, og det er mulig at din dose av Pioglitazone Accord må endres.

Inntak av Pioglitazone Accord sammen med mat og drikke
Du kan ta tablettene med eller uten mat. Du bør svelge tablettene sammen med et glass vann.

Graviditet og amming
Fortell legen din om
- du er gravid, tror du kan bli gravid eller planlegger å bli gravid.
- du ammer eller planlegger å amme barnet ditt.

Legen din vil anbefale deg å avslutte behandlingen med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner
Pioglitazon vil ikke påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner, men vær forsiktig hvis du får endret syn.

Pioglitazone Accord inneholder laktosemonohydrat
Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar Pioglitazone Accord.

3. Hvordan du bruker Pioglitazone Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den normale startdosen er én tablett med 15 mg eller 30 mg pioglitazon en gang daglig. Legen din kan øke dosen til maksimalt 45 mg én gang daglig. Legen vil be deg ta en annen dose.
Hvis du føler at virkningen av Pioglitazone Accord er for svak, bør du snakke med legen din.

Når Pioglitazone Accord tas sammen med andre legemidler mot diabetes (som insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), vil legen din fortelle deg om det er nødvendig å ta lavere doser av legemidlene dine.

Legen din vil ta periodevise blodprøver når du tar Pioglitazone Accord tabletter. Dette gjøres for å sjekke at leveren din fungerer normalt.

Hvis du følger en spesiell diett for diabetes, bør du fortsette med denne mens du tar Pioglitazone Accord.

Vekten din bør sjekkes med jevne mellomrom. Informer legen din dersom vekten øker.

Dersom du tar for mye av Pioglitazone Accord
Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, eller hvis andre eller et barn tar av medisinen din, rådfør deg med lege eller apotek umiddelbart. Blodsukkeret kan falle under normalt nivå og kan økes ved inntak av sukker. Det anbefales at du har med deg noen sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller sukkerholdig fruktjuice.

Dersom du har glemt å ta Pioglitazone Accord
Forsøk å ta Pioglitazone Accord daglig som forskrevet. Hvis du imidlertid glemmer en dose, skal du bare fortsette med neste dose som normalt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Pioglitazone Accord
Pioglitazone Accord skal brukes hver dag for å virke riktig. Hvis du slutter å bruke Pioglitazone Accord kan blodsukkeret gå opp. Rådfør deg med legen din før du avbryter denne behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pasienter har spesielt opplevd følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvikt har vært opplevd ofte (kan oppleves av inntil 1 av 10 personer) hos pasienter som tar Pioglitazone Accord i kombinasjon med insulin. Symptomer er uvanlig kortpustethet eller rask vektøkning eller lokale hevelser (ødem). Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, skal du umiddelbart ta kontakt med lege.

Blærekreft har forekommet hos noen pasienter (kan oppleves av inntil 1 av 100 personer) som tar Pioglitazone Accord. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen din, smertefull urinering eller plutselig trang til å urinere. Hvis du opplever noe av dette skal du rådføre deg med legen din så fort som mulig.

Lokal hevelse (ødem) har også blitt opplevd svært ofte hos pasienter (kan oppleves av flere enn 1 av 10 personer) som tar Pioglitazone Accord i kombinasjon med insulin. Hvis du opplever denne

bivirkningen, spesielt hvis du er over 65 år gammel, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Beinbrudd har vært rapportert ofte (kan oppleves av inntil 1 av 10 personer) hos kvinner som tar Pioglitazone Accord, og er også rapportert hos menn (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) som tar Pioglitazone Accord. Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Uklart syn på grunn av hevelse (eller væske) bak øyet (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) har også vært rapportert blant pasienter som tar Pioglitazone Accord. Hvis du opplever dette symptomet for første gang, skal du kontakte lege så snart som mulig. Og hvis du allerede har uklart syn og symptomene blir verre, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Det er rapportert allergiske reaksjoner (kan ikke beregnes utifra tilgjengelige data) hos pasienter som bruker Pioglitazone Accord. Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, inkludert elveblest og opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg som gjør det vanskelig å puste eller svelge, må du slutte å bruke dette legemidlet og kontakte lege så snart som mulig.

De andre bivirkningene som har blitt erfart av noen pasienter som har tatt Pioglitazone Accord, er:

vanlige (kan oppleves av inntil 1 av 10 personer)
- luftveisinfeksjon
- endret syn
- vektøkning
- nummenhet

mindre vanlige (kan oppleves av inntil 1 av 100 personer)
- bihulebetennelse
- søvnløshet

ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
- økte leverenzymer
- allergiske reaksjoner

De andre bivirkningene som har blitt erfart av noen pasienter når Pioglitazone Accord er tatt sammen med andre diabetesmedisiner, er:

svært vanlige (kan oppleves av flere enn 1 av 10 personer)
- lavt blodsukker (hypoglykemi)

vanlige (kan oppleves av flere enn 1 av 10 personer)
- hodepine
- svimmelhet
- leddsmerter
- impotens
- ryggsmerter
- kortpustethet
- en liten reduksjon i antall røde blodlegemer
- tarmgass (flatulens)

mindre vanlige (kan oppleves av inntil 1 av 100 personer)
- sukker i urinen, protein i urinen
- økte enzymer
- vertigo (en kraftig form for svimmelhet)
- svetting
- tretthet
- økt appetitt

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pioglitazone Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blister etter 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pioglitazone Accord

- Virkestoff er pioglitazon.
- Hver Piaglitazone Accord 15 mg tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- Hver Piaglitazone Accord 30 mg tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- Hver Piaglitazone Accord 45 mg tablett inneholder 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, hydroksypropylcellulose (E 465), karmellosekalsium og magnesiumstearat (E572).

Hvordan Pioglitazone Accord ser ut og innholdet i pakningen
Pioglitazone Accord 15 mg tabletter er hvite til elfenbenshvite, runde, bikonvekse, udrasjerte tabletter preget med 'P' på en side og '15' på den andre siden.
Pioglitazone Accord 30 mg tabletter er hvite til elfenbenshvite, flate, runde, udrasjerte tabletter med skråkant, preget med 'PIO' på en side og '30' på den andre siden.
Pioglitazone Accord 45 mg tabletter er hvite til elfenbenshvite, flate, runde, udrasjerte tabletter med skråkant, preget med 'PIO' på en side og '45' på den andre siden.

Pioglitazon accord kommer i aluminium/aluminium blisterpakninger som inneholder 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 og 196 tabletter.
Ikke alle pakninger blir nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

Tilvirker:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicine Agency).