

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pioglitazone Holsten 15 mg tabletter

Pioglitazone Holsten 30 mg tabletter

Pioglitazone Holsten 45 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pioglitazone Holsten 15 mg tabletter

Varje tablett innehåller pioglitazon hydroklorid motsvarande 15 mg pioglitazon.

Pioglitazone Holsten 30 mg tabletter

Varje tablett innehåller pioglitazon hydroklorid motsvarande 30 mg pioglitazon.

Pioglitazone Holsten 45 mg tabletter

Varje tablett innehåller pioglitazon hydroklorid motsvarande 45 mg pioglitazon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Pioglitazone Holsten 15 mg tabletter

Tabletterna är vita till benvita, runda, konvexa och präglade med nummer '15' på ena sidan och 'TEVA' på andra sidan, 6,0 mm diameter.

Pioglitazone Holsten 30 mg tabletter

Tabletterna är vita till benvita, runda, konvexa och präglade med nummer '30' på ena sidan och 'TEVA' på andra sidan, 7,5 mm diameter.

Pioglitazone Holsten 45 mg tabletter

Tabletterna är vita till benvita, runda, konvexa och präglade med nummer '45' på ena sidan och 'TEVA' på andra sidan, 8,5 mm diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

som **monoterapi**

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

Pioglitazon är även indicerat som kombinationsbehandling med insulin till vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 med otillräcklig glykemisk kontroll av insulinbehandling och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans (se avsnitt 4.4).

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Speciella patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

Pioglitazon är kontraindicerat hos patienter med:

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

4.4 Varningar och försiktighet

Vätskeretention och hjärtsvikt

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

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

Äldre

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

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

Blåscancer

I en metaanalys över kontrollerade kliniska studier rapporterades blåscancer oftare för patienter som fått pioglitazon (19 fall hos 12 506 patienter, 0,15 %) jämfört med kontrollgrupperna (7 fall hos 10 212 patienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31), P=0,029). Efter uteslutande av patienter som exponerats för studieläkemedel i mindre än ett år vid diagnostidpunkten för blåscancer kvarstod 7 fall för pioglitazon (0,06 %) och 2 fall (0,02 %) i kontrollgrupperna. Epidemiologiska studier har också antytt att det finns en liten ökad risk för blåscancer hos diabetiker som behandlats med pioglitazon, även om alla studier inte har påvisat någon statistiskt signifikant ökad risk.

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

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

Kontroll av leverfunktion

Sällsynta fall av hepatocellulär dysfunktion har rapporterats efter marknadsföring (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas därför att leverenzymerna kontrolleras regelbundet hos patienter som behandlas med pioglitazon. Leverenzymerna skall kontrolleras före behandlingsstart med pioglitazon hos alla patienter.

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

Viktökning

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

Hematologi

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

Hypoglykemi

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

Ögon

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

Övrigt

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pioglitazon har inga eller försumbar effekt på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Dock bör patienter som upplever synrubbingar vara försiktiga när de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar

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

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

Biverkning	Biverkningsfrekvens av pioglitazon efter behandlingsterapi				
	Monoterapi	kombination			
		med metformin	med sulfonylurea	med metformin och sulfonylurea	med insulin
Centrala och perifera nervsystemet					
hypestesi	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
huvudvärk		vanlig	mindre vanlig		
yrsel			vanlig		
sömnlöshet	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig

Biverkning	Biverkningsfrekvens av pioglitazon efter behandlingsterapi				
	Monoterapi	kombination			
		med metformin	med sulfonylurea	med metformin och sulfonylurea	med insulin
Ögon					
synrubbningar ²	vanlig	vanlig	mindre vanlig		
makulaödem	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Öron och balansorgan					
svindel			mindre vanlig		
Hjärtat					
hjärtsvikt ³					vanlig
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum					
dyspné					vanlig
Magtarmkanalen					
väderspänning		mindre vanlig	vanlig		
Hud och subkutan vävnad					
Svettning			mindre vanlig		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
benbrott ⁴	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
Artralgi		vanlig		vanlig	vanlig
Ryggvärk					vanlig
Njurar och urinvägar					
Hematuri		vanlig			
Glykosuri			mindre vanlig		
Proteinuri			mindre vanlig		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					
erektil dysfunktion		vanlig			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
ödem ⁵					mycket vanlig
Trötthet			mindre vanlig		
Undersökningar					
viktökning ⁶	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig
förhöjt kreatinfosfokinas i blodet				vanlig	
ökning av laktatdehydrogenas			mindre vanlig		
ökning av alaninaminotransferas ⁷	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens

Beskrivning av valda biverkningar

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

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

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

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala.

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

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

Pioglitazons effekt (45 mg pioglitazon monoterapi mot placebo) har studerats i en liten studie under 18 veckor på typ 2 diabetiker. Behandling med pioglitazon åtföljdes av en betydande viktökning. Det

viscerala fettet minskade signifikant medan det skedde en ökning av extraabdominalt fett. Dylika förändringar i fördelning av kroppsfett vid behandling med pioglitazon har åtföljts av en förbättrad insulinkänslighet. I majoriteten av de kliniska studierna observerades reducerade nivåer av totalplasmatriglycerider och fria fettsyror och ökade HDL-kolesterolnivåer i jämförelse med placebo. En liten men inte kliniskt signifikant ökning av LDL-kolesterolnivåer kunde påvisas.

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

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

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

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

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

Eliminering

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

Miljöriskbedömning: det föreligger ingen förutsedd risk för miljöpåverkan vid klinisk användning av pioglitazon.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Karmelloskalcium
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar är nödvändiga för denna produkt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pioglitazone Holsten 15 mg tabletter

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

Pioglitazone Holsten 30 mg tabletter

Aluminium/aluminiumblister, förpackningar med 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 och 196 tabletter.
50 x 1 tabletter i perforerade endosblister av aluminium/aluminium.

Pioglitazone Holsten 45 mg tabletter

Aluminium/aluminiumblister, förpackningar med 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 och 196 tabletter.
50 x 1 tabletter i perforerade endosblister av aluminium/aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH
Hahnstrasse 31-35
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57712 (15 mg)
57713 (30 mg)
57714 (45 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-07-30
Datum för den senaste förnyelsen: 2024-07-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-31