

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer:

Hver tablet indeholder 36,866 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, runde, flade tabletter med '15' præget på den ene side og en diameter på cirka 5,5 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pioglitazon er indiceret som andet- eller tredjevalgsbehandling af type 2-diabetes mellitus som beskrevet nedenfor:

som **monoterapi**:

- hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret via diæt og motion, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans

som **oral kombinationsbehandling**, sammen med

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

som **trippel oral kombinationsbehandling**, sammen med

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

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

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

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

Særlige populationer

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 4 ml/min) (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data fra dialysepatienter, og derfor bør pioglitazon ikke anvendes til denne patientkategori.

Nedsat leverfunktion

Pioglitazon bør ikke anvendes hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

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

Indgivelsesmåde

Pioglitazon-tabletter indtages per os en gang dagligt alene eller i forbindelse med et måltid. Tabletterne skal tages med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Pioglitazon er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- hjertheinsufficiens eller hjertheinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse I til IV)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose
- blærekræft i anamnesen
- ikke udredt makroskopisk hæmaturi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødemer og hjertheinsufficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjertheinsufficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjertheinsufficiens (f.eks. tidligere hjertheinfarkt, symptomgivende koronararteriesygdom eller ældre patienter), bør lægen starte med den laveste dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og

symptomer på hjerterinsufficiens, vægtøgning og ødemer; dette gælder især patienter med nedsat kardiell arbejdskapacitet. Efter markedsføringen har der været spontant indrapporterede tilfælde af hjerterinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin, eller hvor pioglitazon har været anvendt hos patienter med hjerterinsufficiens i anamnesen. Patienterne bør observeres for på tegn og symptomer på hjerterinsufficiens, vægtøgning og ødemer, når pioglitazon bruges i kombination med insulin. Da insulin og pioglitazon begge er associeret med væskeretention, kan samtidig indgift måske øge risikoen for ødemer. Pioglitazon bør seponeres, hvis der opstår en forværring i kardiell status.

En studie med pioglitazon med kardiovaskulært endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev føjet til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Denne studie viste et øget antal rapporter om hjertesvigt, men det førte ikke til en øget dødelighed i studien.

Ældre

Kombinationsbehandling med insulin bør overvejes nøje hos ældre på grund af øget risiko for svær hjerterinsufficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjerterinsufficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærecancer

Tilfælde af blærecancer blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p=0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærecancer, var der 7 tilfælde (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Tilgængelige epidemiologiske data tyder også på en let øget risiko for blærecancer hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, særligt hos de patienter, som havde været længst i behandling og fået de højeste kumulative doser. En mulig risiko efter kort tids behandling kan ikke udelukkes.

Risikofaktorer for blærecancer bør vurderes inden opstart af behandling med pioglitazon (risici omfatter alder, tidligere og nuværende rygevaner, erhvervsmæssig eksponering for visse stoffer, eksponering for kemoterapeutika f.eks. cyclophosphamid eller tidligere strålebehandling i bækkenregionen). Enhver form for makroskopisk hæmaturi bør undersøges før opstart af behandling med pioglitazon.

Patienter bør informeres om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår tegn på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer, såsom dysuri eller imperativ vandladning, under behandlingen.

Monitorering af leverfunktion

Der er været sjældne rapporter vedrørende hepatocellulær funktionssvigt under post-marketing undersøgelser (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor, at patienter behandlet med pioglitazon med regelmæssige mellemrum får foretaget monitorering af leverenzymmer. Leverenzymmer bør checkes forud for igangsættelse af behandling med pioglitazon hos alle patienter. Behandling med pioglitazon bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2,5 X øvre normal grænse) eller hos patienter med tegn på leversygdom. Efter igangsættelse af behandling med pioglitazon anbefales det, at leverenzymmer monitoreres med jævne mellemrum baseret på en klinisk vurdering. Hvis ALAT-niveauer øges til 3 X den øvre normale grænse under pioglitazonbehandling, bør leverenzymniveauer vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauer forbliver > 3 X den øvre normale grænse, bør behandlingen seponeres. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på leverfunktionssvigt (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, mavesmerter, træthed, anoreksi og/eller mørk urin), så bør leverenzymmer checkes. Beslutningen om, hvorvidt patienten skal fortsætte med behandlingen med

pioglitazon bør støtte sig til løbende klinisk bedømmelse af laboratorieværdier. Hvis der observeres gulsot, bør lægemidlet seponeres.

Vægtøgning

I kliniske forsøg med pioglitazon var der tegn på dosisrelateret vægtøgning, hvilket kan skyldes fedtophobning og i nogle tilfælde som følge af væskeretention. I nogle tilfælde kan vægtøgning være et symptom på hjertesvigt, så derfor bør vægten monitoreres nøje. En del af diabetesbehandlingen er diætkontrol. Patienterne bør rådgives med hensyn til nøje at overholde en kaloriekontrolleret diæt.

Hæmatologi

Der var en lille reduktion i middel-hæmoglobin (4 % relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1 % relativ reduktion) under behandling med pioglitazon, foreneligt med blodfortynding. Lignende ændringer blev observeret for metformin (hæmoglobin 3-4 % og hæmatokrit 3,6-4,1 % relative reduktioner) og i mindre grad for sulfonylurinstof og insulin (hæmoglobin 1-2 % og hæmatokrit 1-3,2 % relative reduktioner) hos patienter i kontrollerede sammenlignende undersøgelser med pioglitazon.

Hypoglykæmi

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

Øjenlidelser

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

Andre

I en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter på pioglitazon og 7.400 patienter på komparator, der blev behandlet i op til 3,5 år, blev der set en forøget incidens af frakturer hos kvinder.

Der blev observeret frakturer hos 2,6 % af de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, sammenlignet med hos 1,7 % af de kvinder, der blev behandlet med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %).

Incidensen af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer hos pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

I PROactive-forsøget (kardiovaskulært risikostudium), som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %).

Man bør være opmærksom på risikoen for frakturer ved langtidsbehandling af kvinder med pioglitazon.

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystisk ovariesyndrom måske resultere i fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Pioglitazon bør bruges med forsigtighed ved samtidig administration af cytochrom P450 2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -inducere (f.eks. rifampicin). Omhyggelig glykæmisk kontrol er nødvendig. Dosisjustering af pioglitazon inden for det anbefalede område eller ændringer i diabetesbehandlingen bør overvejes (se pkt. 4.5).

Sepioglin-tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Samtidig indgivelse af pioglitazon og sulfonylurinstoffer synes ikke at påvirke sulfonylurinstoffers farmakokinetik. Undersøgelser hos mennesker tyder ikke på induktion af det vigtigste inducerbare cytochrom P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogen undertype af cytochrom P450. Interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontraceptiva, cyclosporin, calciumkanalblokkere og HMGCoA reductasehæmmere, kan ikke forventes.

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 3 gange stigning i AUC for pioglitazon. Da der er en risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt med en nedsættelse af pioglitazon dosis, når gemfibrozil gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4). Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 54 % nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at pioglitazon dosis skal øges, når rifampicin gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret hyppigere end ($> 0,5\%$) placebo, og som er rapporteret med mere end et isoleret tilfælde hos patienter, der fik pioglitazon i dobbeltblinde forsøg, er anført nedenfor efter MedDRA-terminologien med systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De hyppigste og alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
Infektioner og parasitære sygdomme					
øvre luftvejsinfektion	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
bronkitis					almindelig
sinuitis	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Blod og lymfesystem					
anæmi		almindelig			
Metabolisme og ernæring					
hypoglykæmi			ikke almindelig	meget almindelig	almindelig
øget appetit			ikke almindelig		
Nervesystemet					
hypæstesi	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
hovedpine		almindelig	ikke almindelig		
svimmelhed			almindelig		
insomni	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Øjne					
synsforstyrrelser ¹	almindelig	almindelig	ikke almindelig		
makulaødem ²	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt
Øre og labyrint					
vertigo			ikke almindelig		
Hjerte					

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
hjerter- insufficiens ³					almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)					
blærecancer	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum					
dyspnø					almindelig
Mave-tarm- kanalen					
flatulens		ikke almindelig	almindelig		
Hud og subkutane væv					
svedudbrud			ikke almindelig		
Knogler, led, muskler og bindevæv					
knoglefraktur ⁴	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
artralgi		almindelig		almindelig	almindelig
rygsmerter					almindelig
Nyrer og urinveje					
hæmaturi		almindelig			
glukosuri			ikke almindelig		
proteinuri			ikke almindelig		
Det reproduktive system og mammar					
erektile dysfunktion		almindelig			
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet					
ødemer					meget almindelig

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
træthed			ikke almindelig		
Undersøgelser					
øget vægt ⁵	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
forhøjet kreatinkinase				almindelig	
forhøjet laktat- dehydrogenase			ikke almindelig		
forhøjet alanin- aminotransferase ⁶	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt

¹ Synsforstyrrelser er primært blevet indberettet tidligt i behandlingsforløbet og er relateret til ændringer i blodglucoseværdier. Synsforstyrrelserne er forårsaget af en forbigående hævelse og en forandring af linsens brydningsindeks. Synsforstyrrelser er også set med andre antidiabetika.

² Der blev rapporteret ødemer hos 6-9 % af patienterne, der blev behandlet med i et år pioglitazon i kontrollerede kliniske undersøgelser. Hyppigheden af ødemer i de sammenlignende grupper (sulfonylurinstof, metformin) var 2-5 %. De rapporterede ødemer var generelt milde til moderate og krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

³ I kontrollerede kliniske undersøgelser er hyppigheden af rapporteret hjerteinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurinstof-grupperne, men var forøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6 % højere med pioglitazon end med placebo. Dette førte dog ikke til en forøget dødelighed i forsøget. Ved markedsført anvendelse af pioglitazon er der sjældent rapporteret om hjerteinsufficiens. Hjerteinsufficiens er hyppigere rapporteret når pioglitazon bruges i kombinationsbehandling med insulin eller hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens.

⁴ Der blev udført en poolanalyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblinded kliniske forsøg med over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe, der blev behandlet i op til 3,5 år. Der blev observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6 %) sammenlignet med komparator (1,7 %). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %). I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %).

⁵ I kontrollerede kliniske forsøg med aktive stoffer som sammenligning var den gennemsnitlige vægtøgning 2-3 kg i løbet af et år med pioglitazon givet som monoterapi. Lignende blev observeret i den sammenlignende gruppe, der fik sulfonylurinstof. I undersøgelser med kombinationsbehandling medførte pioglitazon givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,5 kg i løbet af et år og på 2,8 kg, hvis pioglitazon blev givet som tillæg til sulfonylurinstof. I sammenligningsgrupperne medførte sulfonylurinstof givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,3 kg, og metformin givet i tillæg til sulfonylurinstof medførte et gennemsnitligt vægttab på 1,0 kg.

⁶ I kliniske forsøg med pioglitazon var hyppigheden af et forhøjet ALAT, som var større end tre gange den øvre normalgrænse, den samme som med placebo, men mindre end det observerede i sammenligningsgrupperne med metformin og sulfonylurinstof. De gennemsnitlige niveauer af leverenzymen faldt ved behandling med pioglitazon. Efter markedsføringen er set sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymen og hepatocellulær dysfunktion. Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med letal udgang, er kausal sammenhæng ikke blevet fastslået.

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg dagligt. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg/dag i fire dage og derefter 180 mg/dag i syv dage var ikke associeret med nogle symptomer.

Hypoglykæmi kan forekomme i kombination med sulfonylurinstoffer eller insulin. Tilfælde af overdosering bør behandles symptomatisk med almindelig, understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insulin; ATC-kode: A10BG03.

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

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

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

En HOMA analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske undersøgelser af en varighed på to år har vist at denne effekt bibeholdes.

Pioglitazon gav konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin forholdet sammenlignet med baseline i kliniske forsøg løbende over et år.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi *versus* placebo) er blevet undersøgt i et mindre 18 ugers klinisk forsøg hos type 2-diabetikere. Pioglitazon blev forbundet med en signifikant vægtstigning. Mængden af visceralt fedt blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i fedtdistributionen ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske forsøg blev der observeret en reduktion af niveauer af total plasma triglycerider, frie fedtsyrer og en øgning af HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var små, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauer.

I kliniske forsøg af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon total plasma triglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der blev set reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers forsøg reducerede pioglitazon såvel faste triglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi gennem en effekt på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitzons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

I PROactive, et kardiovaskulært outcome forsøg, med 5.238 patienter med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom, som blev randomiseret til pioglitazon eller placebo i tillæg til eksisterende antidiabetika og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Forsøgspopulationen havde en gennemsnitsalder på 62 år, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne fik insulin i kombination med metformin og/eller sulfonylurinstof. For at kunne deltage i forsøget skulle patienterne have haft en eller flere af følgende: hjerteinfarkt, slagtilfælde, perkutan kardiell intervention eller koronar arteriel bypass graft, akut koronarsyndrom, koronar arteriel sygdom eller perifer arteriel obstruktiv sygdom. Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft en hjerteinfarkt, og omkring 20 % havde haft et slagtilfælde. Omkring halvdelen af forsøgspopulationen opfyldte mindst to af de kardiovaskulære inklusionskriterier. Næsten alle patienterne (95 %) var i behandling med lægemidler for kardiovaskulær sygdom (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, calciumantagonister, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner og fibrater).

Selvom forsøget ikke kunne påvise dets primære endepunkt, der var en sammensætning af generel dødelighed, ikke letal hjerteinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, større benamputation, koronar revaskularisering og revaskularisering, tyder resultaterne på, at der ikke er en langtids kardiovaskulær følgevirkning med hensyn til brug af pioglitazon. Forekomsten af ødemer, vægtøgning og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen øgning i dødeligheden som følge af hjertesvigt.

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylengrupper. Dette sker fortrinsvis via cytokrom P450 2C8, selvom andre isoformer kan være involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. På dette grundlag er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

In vitro-undersøgelser har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen undertype af cytokrom P450. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare P450-isozymer 1A, 2C8/9 og 3A4 hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) eller rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

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

Ældre

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Carmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage og pakningsstørrelser

PA/aluminium/PVC/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.

Ag. Varvara 123 51
Athen
Grækenland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer:

Hver tablet indeholder 73,731 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, runde, flade tabletter med delekærv på den ene side, mærket med '30' på den anden side og en diameter på cirka 7,0 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pioglitazon er indiceret som andet- eller tredjevalgsbehandling af type 2-diabetes mellitus som beskrevet nedenfor:

som **monoterapi**:

- hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret via diæt og motion, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans

som **oral kombinationsbehandling**, sammen med

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

som **trippel oral kombinationsbehandling**, sammen med

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

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

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

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

Særlige populationer

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 4 ml/min) (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data fra dialysepatienter, og derfor bør pioglitazon ikke anvendes til denne patientkategori.

Nedsat leverfunktion

Pioglitazon bør ikke anvendes hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

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

Indgivelsesmåde

Pioglitazon-tabletter indtages per os en gang dagligt alene eller i forbindelse med et måltid. Tabletterne skal tages med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Pioglitazon er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- hjertheinsufficiens eller hjertheinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse I til IV)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose
- blærecancer i anamnesen
- ikke udredt makroskopisk hæmaturi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødemer og hjertheinsufficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjertheinsufficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjertheinsufficiens (f.eks. tidligere hjertheinfarkt, symptomgivende koronararteriesygdom eller ældre patienter), bør lægen starte med den

laveste dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjerterinsufficiens, vægtøgning og ødemer; dette gælder især patienter med nedsat kardiel arbejdskapacitet. Efter markedsføringen har der været spontant indrapporterede tilfælde af hjerterinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin, eller hvor pioglitazon har været anvendt hos patienter med hjerterinsufficiens i anamnesen. Patienterne bør observeres for på tegn og symptomer på hjerterinsufficiens, vægtøgning og ødemer, når pioglitazon bruges i kombination med insulin. Da insulin og pioglitazon begge er associeret med væskeretention, kan samtidig indgift måske øge risikoen for ødemer. Pioglitazon bør seponeres, hvis der opstår en forværring i kardiel status.

En studie med pioglitazon med kardiovaskulært endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev føjet til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Denne studie viste et øget antal rapporter om hjertesvigt, men det førte ikke til en øget dødelighed i studien.

Ældre

Kombinationsbehandling med insulin bør overvejes nøje hos ældre på grund af øget risiko for svær hjerterinsufficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjerterinsufficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærecancer

Tilfælde af blærecancer blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p=0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærecancer, var der 7 tilfælde (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Tilgængelige epidemiologiske data tyder også på en let øget risiko for blærecancer hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, særligt hos de patienter, som havde været længst i behandling og fået de højeste kumulative doser. En mulig risiko efter kort tids behandling kan ikke udelukkes.

Risikofaktorer for blærecancer bør vurderes inden opstart af behandling med pioglitazon (risici omfatter alder, tidligere og nuværende rygevaner, erhvervsmæssig eksponering for visse stoffer, eksponering for kemoterapeutika f.eks. cyclophosphamid eller tidligere strålebehandling i bækkenregionen). Enhver form for makroskopisk hæmaturi bør undersøges før opstart af behandling med pioglitazon.

Patienter bør informeres om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår tegn på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer, såsom dysuri eller imperativ vandladning, under behandlingen.

Monitorering af leverfunktion

Der er været sjældne rapporter vedrørende hepatocellulær funktionssvigt under post-marketing undersøgelser (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor, at patienter behandlet med pioglitazon med regelmæssige mellemrum får foretaget monitorering af leverenzymmer. Leverenzymmer bør checkes forud for igangsættelse af behandling med pioglitazon hos alle patienter. Behandling med pioglitazon bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2,5 X øvre normal grænse) eller hos patienter med tegn på leversygdom. Efter igangsættelse af behandling med pioglitazon anbefales det, at leverenzymmer monitoreres med jævne mellemrum baseret på en klinisk vurdering. Hvis ALAT-niveauer øges til 3 X den øvre normale grænse under pioglitazonbehandling, bør leverenzymniveauer vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauer forbliver > 3 X den øvre normale grænse, bør behandlingen seponeres. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på leverfunktionssvigt (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, mavesmerter, træthed, anoreksi og/eller mørk urin), så bør leverenzymmer checkes. Beslutningen om, hvorvidt patienten skal

fortsætte med behandlingen med pioglitazon bør støtte sig til løbende klinisk bedømmelse af laboratorieværdier. Hvis der observeres gulsot, bør lægemidlet seponeres.

Vægtøgning

I kliniske forsøg med pioglitazon var der tegn på dosisrelateret vægtøgning, hvilket kan skyldes fedtophobning og i nogle tilfælde som følge af væskeretention. I nogle tilfælde kan vægtøgning være et symptom på hjertesvigt, så derfor bør vægten monitoreres nøje. En del af diabetesbehandlingen er diætkontrol. Patienterne bør rådgives med hensyn til nøje at overholde en kaloriekontrolleret diæt.

Hæmatologi

Der var en lille reduktion i middel-hæmoglobin (4 % relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1 % relativ reduktion) under behandling med pioglitazon, foreneligt med blodfortynding. Lignende ændringer blev observeret for metformin (hæmoglobin 3-4 % og hæmatokrit 3,6-4,1 % relative reduktioner) og i mindre grad for sulfonylurinstof og insulin (hæmoglobin 1-2 % og hæmatokrit 1-3,2 % relative reduktioner) hos patienter i kontrollerede sammenlignende undersøgelser med pioglitazon.

Hypoglykæmi

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

Øjenlidelser

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

Andre

I en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblinde kliniske forsøg med over 8.100 patienter på pioglitazon og 7.400 patienter på komparator, der blev behandlet i op til 3,5 år, blev der set en forøget incidens af frakturer hos kvinder.

Der blev observeret frakturer hos 2,6 % af de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, sammenlignet med hos 1,7 % af de kvinder, der blev behandlet med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (0,5 %).

Incidensen af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer hos pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

I PROactive-forsøget (kardiovaskulært risikostudium), som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %).

Man bør være opmærksom på risikoen for frakturer ved langtidsbehandling af kvinder med pioglitazon.

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystisk ovariesyndrom måske resultere i fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Pioglitazon bør bruges med forsigtighed ved samtidig administration af cytochrom P450 2C8 - hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -inducere (f.eks. rifampicin). Omhyggelig glykæmisk kontrol er nødvendig. Dosisjustering af pioglitazon inden for det anbefalede område eller ændringer i diabetesbehandlingen bør overvejes (se pkt. 4.5).

Pioglitazon-tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Samtidig indgivelse af pioglitazon og sulfonylurinstoffer synes ikke at påvirke sulfonylurinstoffers farmakokinetik. Undersøgelser hos mennesker tyder ikke på induktion af de vigtigste inducerbare cytochrom P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogen undertype af cytochrom P450. Interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontraceptiva, cyclosporin, calciumkanalblokkere og HMGCoA reduktasehæmmere, kan ikke forventes.

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 3 gange stigning i AUC for pioglitazon. Da der er en risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt med en nedsættelse af pioglitazon dosis, når gemfibrozil gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4). Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 54 % nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at pioglitazon dosis skal øges, når rifampicin gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret hyppigere end ($> 0,5\%$) placebo, og som er rapporteret med mere end et isoleret tilfælde hos patienter, der fik pioglitazon i dobbeltblinde forsøg, er anført nedenfor efter MedDRA-terminologien med systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De hyppigste og alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
Infektioner og parasitære sygdomme					
øvre luftvejsinfektion	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
bronkitis					almindelig
sinuitis	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Blod og lymfesystem					
anæmi		almindelig			
Metabolisme og ernæring					
hypoglykæmi			ikke almindelig	meget almindelig	almindelig
øget appetit			ikke almindelig		
Nervesystemet					
hypæstesi	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
hovedpine		almindelig	ikke almindelig		
svimmelhed			almindelig		
insomni	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Øjne					
synsforstyrrelser ¹	almindelig	almindelig	ikke almindelig		

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
makulaødem ²	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt
Øre og labyrint					
vertigo			ikke almindelig		
Hjerte					
hjerte- insufficiens ³					almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypyper)					
blærecancer	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum					
dyspnø					almindelig
Mave-tarm- kanalen					
flatulens		ikke almindelig	almindelig		
Hud og subkutane væv					
svedudbrud			ikke almindelig		
Knogler, led, muskler og bindevæv					
knoglefraktur ⁴	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
artralgi		almindelig		almindelig	almindelig
rygsmerter					almindelig
Nyrer og urinveje					
hæmaturi		almindelig			
glukosuri			ikke almindelig		
proteinuri			ikke almindelig		
Det reproduktive system og mammar					
erektile dysfunktion		almindelig			
Almene symptomer og					

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
reaktioner på administrations- stedet					
ødemer					meget almindelig
træthed			ikke almindelig		
Undersøgelser					
øget vægt ⁵	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
forhøjet kreatinkinase				almindelig	
forhøjet laktat- dehydrogenase			ikke almindelig		
forhøjet alanin- aminotransferase ⁶	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt

¹ Synsforstyrrelser er primært blevet indberettet tidligt i behandlingsforløbet og er relateret til ændringer i blodglucoseværdier. Synsforstyrrelserne er forårsaget af en forbigående hævelse og en forandring af linsens brydningsindeks. Synsforstyrrelser er også set med andre antidiabetika.

² Der blev rapporteret ødemer hos 6-9 % af patienterne, der blev behandlet med i et år pioglitazon i kontrollerede kliniske undersøgelser. Hyppigheden af ødemer i de sammenlignende grupper (sulfonylurinstof, metformin) var 2-5 %. De rapporterede ødemer var generelt milde til moderate og krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

³ I kontrollerede kliniske undersøgelser er hyppigheden af rapporteret hjertheinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurinstof-grupperne, men var forøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjertheinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6 % højere med pioglitazon end med placebo. Dette førte dog ikke til en forøget dødelighed i forsøget. Ved markedsført anvendelse af pioglitazon er der sjældent rapporteret om hjertheinsufficiens. Hjertheinsufficiens er hyppigere rapporteret når pioglitazon bruges i kombinationsbehandling med insulin eller hos patienter med tidligere hjertheinsufficiens.

⁴ Der blev udført en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe, der blev behandlet i op til 3,5 år. Der blev observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6 %) sammenlignet med komparator (1,7 %). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %). I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %).

⁵ I kontrollerede kliniske forsøg med aktive stoffer som sammenligning var den gennemsnitlige vægtøgning 2-3 kg i løbet af et år med pioglitazon givet som monoterapi. Lignende blev observeret i den sammenlignende gruppe, der fik sulfonylurinstof. I undersøgelser med kombinationsbehandling

medførte pioglitazon givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,5 kg i løbet af et år og på 2,8 kg hvis pioglitazon blev givet som tillæg til sulfonylurinstof. I sammenligningsgrupperne medførte sulfonylurinstof givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,3 kg, og metformin givet i tillæg til sulfonylurinstof medførte et gennemsnitligt vægttab på 1,0 kg.

⁶ I kliniske forsøg med pioglitazon var hyppigheden af et forhøjet ALAT, som var større end tre gange den øvre normalgrænse den samme som med placebo, men mindre end det observerede i sammenligningsgrupperne med metformin og sulfonylurinstof. De gennemsnitlige niveauer af leverenzymen faldt ved behandling med pioglitazon. Efter markedsføring er set sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymen og hepatocellulær dysfunktion. Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med letal udgang, er kausal sammenhæng ikke blevet fastslået.

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg dagligt. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg/dag i fire dage og derefter 180 mg/dag i syv dage var ikke associeret med nogle symptomer.

Hypoglykæmi kan forekomme i kombination med sulfonylurinstoffer eller insulin. Tilfælde af overdosering bør behandles symptomatisk med almindelig, understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetika, blodglucose-senkende midler ekskl. insulin; ATC-kode: A10BG03.

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

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

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

En HOMA analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske undersøgelser af en varighed på to år har vist at denne effekt bibeholdes.

Pioglitazon gav konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin forholdet sammenlignet med baseline i kliniske forsøg løbende over et år.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi *versus* placebo) er blevet undersøgt i et mindre 18 ugers klinisk forsøg hos type 2-diabetikere. Pioglitazon blev forbundet med en signifikant vægtstigning. Mængden af visceralt fedt blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i fedtdistributionen ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske forsøg blev der observeret en reduktion af niveauer af total plasma triglycerider, frie fedtsyrer og en øgning af HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var små, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauer.

I kliniske forsøg af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon total plasma triglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der blev set reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers forsøg reducerede pioglitazon såvel faste triglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi gennem en effekt på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitzons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

I PROactive, et kardiovaskulært outcome forsøg, med 5.238 patienter med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom, som blev randomiseret til pioglitazon eller placebo i tillæg til eksisterende antidiabetika og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Forsøgspopulationen havde en gennemsnitsalder på 62 år, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne fik insulin i kombination med metformin og/eller sulfonylurinstof. For at kunne deltage i forsøget skulle patienterne have haft en eller flere af følgende: hjerteinfarkt, slagtilfælde, perkutan kardiell intervention eller koronar arteriel bypass graft, akut koronarsyndrom, koronar arteriel sygdom eller perifer arteriel obstruktiv sygdom. Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft en hjerteinfarkt, og omkring 20 % havde haft et slagtilfælde. Omkring halvdelen af forsøgspopulationen opfyldte mindst to af de kardiovaskulære inklusionskriterier. Næsten alle patienterne (95 %) var i behandling med lægemidler for kardiovaskulær sygdom (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, calciumantagonister, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner og fibrater).

Selvom forsøget ikke kunne påvise det primære endepunkt, der var en sammensætning af generel dødelighed, ikke letal hjerteinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, større benamputation, koronar revaskularisering og revaskularisering i benene, tyder resultaterne på, at der ikke er en langtids kardiovaskulær følgevirkning med hensyn til brug af pioglitazon. Forekomsten af ødemer, vægtøgning og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen øgning i dødeligheden som følge af hjertesvigt.

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylengrupper. Dette sker fortrinsvis via cytokrom P450 2C8, selvom andre isoformer kan være involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. På dette grundlag er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

In vitro-undersøgelser har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen undergruppe af cytokrom P450. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare P450-isoenzymer 1A, 2C8/9 og 3A4 hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) eller rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

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

Ældre

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Carmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage og pakningsstørrelser

PA/aluminium/PVC/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.
Ag. Varvara 123 51
Athen
Grækenland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 45 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer:

Hver tablet indeholder 110,596 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, runde, flade tabletter med '45' præget på den ene side og en diameter på cirka 8,0 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pioglitazon er indiceret som andet- eller tredjevalgsbehandling af type 2-diabetes mellitus som beskrevet nedenfor:

som **monoterapi**:

- hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret via diæt og motion, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans

som **oral kombinationsbehandling**, sammen med

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

som **trippel oral kombinationsbehandling**, sammen med

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

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

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

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

Særlige populationer

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 4 ml/min) (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data fra dialysepatienter, og derfor bør pioglitazon ikke anvendes til denne patientkategori.

Nedsat leverfunktion

Pioglitazon bør ikke anvendes hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

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

Indgivelsesmåde

Pioglitazon-tabletter indtages per os en gang dagligt alene eller i forbindelse med et måltid. Tabletterne skal tages med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Pioglitazon er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- hjertheinsufficiens eller hjertheinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse I til IV)
- nedsat leverfunktion
- diabetisk ketoacidose
- blærekræft i anamnesen
- ikke udredt makroskopisk hæmaturi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ødemer og hjertheinsufficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjertheinsufficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjertheinsufficiens (f.eks. tidligere hjertheinfarkt, symptomgivende koronararteriesygdom eller ældre patienter), bør lægen starte

med den laveste dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjerterinsufficiens, vægtøgning og ødemer; dette gælder især patienter med nedsat kardiell arbejdskapacitet. Efter markedsføringen har der været spontant indrapporterede tilfælde af hjerterinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin, eller hvor pioglitazon har været anvendt hos patienter med hjerterinsufficiens i anamnesen. Patienterne bør observeres for på tegn og symptomer på hjerterinsufficiens, vægtøgning og ødemer, når pioglitazon bruges i kombination med insulin. Da insulin og pioglitazon begge er associeret med væskeretention, kan samtidig indgift måske øge risikoen for ødemer. Pioglitazon bør seponeres, hvis der opstår en forværring i kardiell status.

En studie med pioglitazon med kardiovaskulært endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev føjet til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Denne studie viste et øget antal rapporter om hjertesvigt, men det førte ikke til en øget dødelighed i studien.

Ældre

Kombinationsbehandling med insulin bør overvejes nøje hos ældre på grund af øget risiko for svær hjerterinsufficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjerterinsufficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærecancer

Tilfælde af blærecancer blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07 %), HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p=0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærecancer, var der 7 tilfælde (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Tilgængelige epidemiologiske data tyder også på en let øget risiko for blærecancer hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, særligt hos de patienter, som havde været længst i behandling og fået de højeste kumulative doser. En mulig risiko efter kort tids behandling kan ikke udelukkes.

Risikofaktorer for blærecancer bør vurderes inden opstart af behandling med pioglitazon (risici omfatter alder, tidligere og nuværende rygevaner, erhvervsmæssig eksponering for visse stoffer, eksponering for kemoterapeutika f.eks. cyclophosphamid eller tidligere strålebehandling i bækkenregionen). Enhver form for makroskopisk hæmaturi bør undersøges før opstart af behandling med pioglitazon.

Patienter bør informeres om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår tegn på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer, såsom dysuri eller imperativ vandladning, under behandlingen.

Monitorering af leverfunktion

Der er været sjældne rapporter vedrørende hepatocellulær funktionssvigt under post-marketing undersøgelser (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor, at patienter behandlet med pioglitazon med regelmæssige mellemrum får foretaget monitorering af leverenzymmer. Leverenzymmer bør checkes forud for igangsættelse af behandling med pioglitazon hos alle patienter. Behandling med pioglitazon bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymmer (ALAT > 2,5 X øvre normal grænse) eller hos patienter med tegn på leversygdom. Efter igangsættelse af behandling med pioglitazon anbefales det, at leverenzymmer monitoreres med jævne mellemrum baseret på en klinisk vurdering. Hvis ALAT-niveauer øges til 3 X den øvre normale grænse under pioglitazonbehandling, bør leverenzymniveauer vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauer forbliver > 3 X den øvre normale grænse, bør behandlingen seponeres. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på leverfunktionssvigt (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, mavesmerter, træthed,

anoreksi og/eller mørk urin), så bør leverenzymers checkes. Beslutningen om, hvorvidt patienten skal fortsætte med behandlingen med pioglitazon bør støtte sig til løbende klinisk bedømmelse af laboratorieværdier. Hvis der observeres gulsot, bør lægemidlet seponeres.

Vægtøgning

I kliniske forsøg med pioglitazon var der tegn på dosisrelateret vægtøgning, hvilket kan skyldes fedtophobning og i nogle tilfælde som følge af væskeretention. I nogle tilfælde kan vægtøgning være et symptom på hjertesvigt, så derfor bør vægten monitoreres nøje. En del af diabetesbehandlingen er diætkontrol. Patienterne bør rådgives med hensyn til nøje at overholde en kalorierkontrolleret diæt.

Hæmatologi

Der var en lille reduktion i middel-hæmoglobin (4 % relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1 % relativ reduktion) under behandling med pioglitazon, foreneligt med blodfortynding. Lignende ændringer blev observeret for metformin (hæmoglobin 3-4 % og hæmatokrit 3,6-4,1 % relative reduktioner) og i mindre grad for sulfonylurinstof og insulin (hæmoglobin 1-2 % og hæmatokrit 1-3,2 % relative reduktioner) hos patienter i kontrollerede sammenlignende undersøgelser med pioglitazon.

Hypoglykæmi

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

Øjenlidelser

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

Andre

I en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter på pioglitazon og 7.400 patienter på komparator, der blev behandlet i op til 3,5 år, blev der set en forøget incidens af frakturer hos kvinder.

Der blev observeret frakturer hos 2,6 % af de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon sammenlignet med hos 1,7 % af de kvinder, der blev behandlet med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %).

Incidensen af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer hos pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

I PROactive-forsøget (kardiovaskulært risikostudium), som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %).

Man bør være opmærksom på risikoen for frakturer ved langtidsbehandling af kvinder med pioglitazon.

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystisk ovariesyndrom måske resultere i fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Pioglitazon bør bruges med forsigtighed ved samtidig administration af cytochrom P450 2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -inducere (f.eks. rifampicin). Omhyggelig glykæmisk kontrol er nødvendig. Dosisjustering af pioglitazon inden for det anbefalede område eller ændringer i diabetesbehandlingen bør overvejes (se pkt. 4.5).

Sepioglin-tabletter indeholder lactosemonohydrat og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Samtidig indgivelse af pioglitazon og sulfonylurinstoffer synes ikke at påvirke sulfonylurinstoffers farmakokinetik. Undersøgelser hos mennesker tyder ikke på induktion af det vigtigste inducerbare cytochrom P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogen undertype af cytochrom P450. Interaktion med præparater, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontrazeptiva, cyclosporin, calciumkanalblokkere og HMGCoA-reduktasehæmmere, kan ikke forventes.

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 3 gange stigning i AUC for pioglitazon. Da der er en risiko for en stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt med en nedsættelse af pioglitazon dosis, når gemfibrozil gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4). Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) har resulteret i en 54 % nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at pioglitazon dosis skal øges, når rifampicin gives samtidigt. Nøje monitorering af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret hyppigere end ($> 0,5\%$) placebo, og som er rapporteret med mere end et isoleret tilfælde hos patienter, der fik pioglitazon i dobbeltblinde forsøg, er anført nedenfor efter MedDRA-terminologien med systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De hyppigste og alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
Infektioner og parasitære sygdomme					
øvre luftvejsinfektion	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
bronkitis					almindelig
sinuitis	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Blod og lymfesystem					
anæmi		almindelig			
Metabolisme og ernæring					
hypoglykæmi			ikke almindelig	meget almindelig	almindelig
øget appetit			ikke almindelig		
Nervesystemet					
hypæstesi	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
hovedpine		almindelig	ikke almindelig		
svimmelhed			almindelig		
insomni	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Øjne					
synsforstyrrelser ¹	almindelig	almindelig	ikke almindelig		
makulaødem ²	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt
Øre og labyrint					
vertigo			ikke almindelig		
Hjerte					

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
hjerter- insufficiens ³					almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)					
blæreancer	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum					
dyspnø					almindelig
Mave-tarm- kanalen					
flatulens		ikke almindelig	almindelig		
Hud og subkutane væv					
svedudbrud			ikke almindelig		
Knogler, led, muskler og bindevæv					
knoglefraktur ⁴	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
artralgi		almindelig		almindelig	almindelig
rygsmerter					almindelig
Nyrer og urinveje					
hæmaturi		almindelig			
glucosuri			ikke almindelig		
proteinuri			ikke almindelig		
Det reproduktive system og mammar					
erektile dysfunktion		almindelig			
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet					
ødemer					meget almindelig

Bivirkning	Hyppighed af pioglitazons bivirkninger ved forskellige behandlinger				
	Mono- terapi	Kombinationsbehandling			
		med metformin	med sulfonyl- urea	med metformin og sulfonyl- urea	med insulin
træthed			ikke almindelig		
Undersøgelser					
øget vægt ⁵	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig
forhøjet kreatinkinase				almindelig	
forhøjet laktat- dehydrogenase			ikke almindelig		
forhøjet alanin- aminotransferase ⁶	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt

¹ Synsforstyrrelser er primært blevet indberettet tidligt i behandlingsforløbet og er relateret til ændringer i blodglucoseværdier. Synsforstyrrelserne er forårsaget af en forbigående hævelse og en forandring af linsens brydningsindeks. Synsforstyrrelser er også set med andre antidiabetika.

² Der blev rapporteret ødemer hos 6-9 % af patienterne, der blev behandlet med i et år pioglitazon i kontrollerede kliniske undersøgelser. Hyppigheden af ødemer i de sammenlignende grupper (sulfonylurinstof, metformin) var 2-5 %. De rapporterede ødemer var generelt milde til moderate og krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

³ I kontrollerede kliniske undersøgelser er hyppigheden af rapporteret hjerteinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurinstof-grupperne, men var forøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6 % højere med pioglitazon end med placebo. Dette førte dog ikke til en forøget dødelighed i forsøget. Ved markedsført anvendelse af pioglitazon er der sjældent rapporteret om hjerteinsufficiens. Hjerteinsufficiens er hyppigere rapporteret når pioglitazon bruges i kombinationsbehandling med insulin eller hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens.

⁴ Der blev udført en poolanalyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg med over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe, der blev behandlet i op til 3,5 år. Der blev observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6 %) sammenlignet med komparator (1,7 %). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %). I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %).

⁵ I kontrollerede kliniske forsøg med aktive stoffer som sammenligning var den gennemsnitlige vægtøgning 2-3 kg i løbet af et år med pioglitazon givet som monoterapi. Lignende blev observeret i den sammenlignende gruppe, der fik sulfonylurinstof. I undersøgelser med kombinationsbehandling medførte pioglitazon givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,5 kg i løbet af et år og på 2,8 kg hvis pioglitazon blev givet som tillæg til sulfonylurinstof. I sammenligningsgrupperne medførte sulfonylurinstof givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,3 kg, og metformin givet i tillæg til sulfonylurinstof medførte et gennemsnitligt vægttab på 1,0 kg.

⁶ I kliniske forsøg med pioglitazon var hyppigheden af et forhøjet ALAT, som var større end tre gange den øvre normalgrænse, den samme som med placebo men mindre end det observerede i sammenligningsgrupperne med metformin og sulfonylurinstof. De gennemsnitlige niveauer af leverenzymen faldt ved behandling med pioglitazon. Efter markedsføring er set sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymen og hepatocellulær dysfunktion. Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med letal udgang, er kausal sammenhæng ikke blevet fastslået.

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg dagligt. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg/dag i fire dage og derefter 180 mg/dag i syv dage var ikke associeret med nogle symptomer.

Hypoglykæmi kan forekomme i kombination med sulfonylurinstoffer eller insulin. Tilfælde af overdosering bør behandles symptomatisk med almindelig, understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insulin; ATC-kode: A10BG03.

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

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

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

En HOMA analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske undersøgelser af en varighed på to år har vist at denne effekt bibeholdes.

Pioglitazon gav konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin forholdet sammenlignet med baseline i kliniske forsøg løbende over et år.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi *versus* placebo) er blevet undersøgt i et mindre 18 ugers klinisk forsøg hos type 2-diabetikere. Pioglitazon blev forbundet med en signifikant vægtstigning. Mængden af visceralt fedt blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i fedtdistributionen ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske forsøg blev der observeret en reduktion af niveauer af total plasma triglycerider, frie fedtsyrer og en øgning af HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var små, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauer.

I kliniske forsøg af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon total plasma triglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der blev set reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers forsøg reducerede pioglitazon såvel faste triglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi gennem en effekt på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitzons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

I PROactive, et kardiovaskulært outcome forsøg, med 5.238 patienter med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom, som blev randomiseret til pioglitazon eller placebo i tillæg til eksisterende antidiabetika og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Forsøgspopulationen havde en gennemsnitsalder på 62 år, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne fik insulin i kombination med metformin og/eller sulfonylureastof. For at kunne deltage i forsøget skulle patienterne have haft en eller flere af følgende: hjerteinfarkt, slagtilfælde, perkutan kardiell intervention eller koronar arteriel bypass graft, akut koronarsyndrom, koronar arteriel sygdom eller perifer arteriel obstruktiv sygdom. Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft en hjerteinfarkt, og omkring 20 % havde haft et slagtilfælde. Omkring halvdelen af forsøgspopulationen opfyldte mindst to af de kardiovaskulære inklusionskriterier. Næsten alle patienterne (95 %) var i behandling med lægemidler for kardiovaskulær sygdom (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, calciumantagonister, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner og fibrater).

Selvom forsøget ikke kunne påvise dets primære endepunkt, der var en sammensætning af generel dødelighed, ikke letal hjerteinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, større benamputation, koronar revaskularisering og revaskularisering i benene, tyder resultaterne på, at der ikke er en langtids kardiovaskulær følgevirkning med hensyn til brug af pioglitazon. Forekomsten af ødemer, vægtøgning og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen øgning i dødeligheden som følge af hjertesvigt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med pioglitazon hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.3 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylengrupper. Dette sker fortrinsvis via cytokrom P450 2C8, selvom andre isoformer kan være involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. På dette grundlag er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

In vitro-undersøgelser har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen undertype af cytokrom P450. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare P450-isoenzymer 1A, 2C8/9 og 3A4 hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) eller rifampicin (en inducer af cytochrom P450 2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

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

Ældre

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Dannelse og forekomst af nyresten med efterfølgende irritation og hyperplasi blev angivet som det mekanistiske grundlag for det observerede tumorfremkaldende respons hos hanrotter. Et 24-måneders

mekanistisk forsøg med hanrotter viste, at administration af pioglitazon medførte en øget incidens af hyperplastiske forandringer i blæren. Tilsætning af syre til kosten reducerede tumorincidensen signifikant, men eliminerede ikke tumordannelse helt. Tilstedeværelse af mikrokrystaller forværrede det hyperplastiske respons, men ansås ikke for at være den primære årsag til de hyperplastiske forandringer. Det kan ikke udelukkes, at påvisning af tumordannelse hos hanrotter har relevans for mennesker.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Carmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage og pakningsstørrelser

PA/aluminium/PVC/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion <og anden håndtering>

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.
Ag. Varvara 123 51
Athen

Grækenland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

Specifar S.A.
1, 28 Octovriou str.
Ag. Varvara
EL-123 51 Athen,
Grækenland.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet..

Risikostyringsprogram (RMP)

Inden for 1 måned efter Kommissionens beslutning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende et risikostyringsprogram (RMP) med risikominimeringsforanstaltninger, som beskrevet nedenfor, der svarer til dem, der kræves for referencelægemidlet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at udføre de beskrevne lægemiddelovervågningsaktiviteter i lægemiddelovervågningsplanen, som skal vedtages i det risikostyringsprogram (RMP), der skal præsenteres, og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som vedtages af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

- Desuden skal en opdateret RMP fremsendes: når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering) på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.

PSURs

Lægemidlets PSUR-cyklus skal følge referencelægemidlets PSUR-cyklus.

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV BRUG AF LÆGEMIDLET

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udarbejde informationsmateriale, som er målrettet alle læger, som forventes at ordinere/anvende pioglitazon. Forud for udlevering af ordinationsvejledningen i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og den nationale kompetente myndighed blive enige om indholdet og formatet af informationsmaterialet samt en kommunikationsplan.

- Informationsmaterialet har til formål at skærpe opmærksomheden omkring vigtige identificerede risici for blærecancer og hjerteinsufficiens, og de overordnede anbefalinger har til formål at optimere risk-benefit-balancen på patientniveau.
- Informationsmaterialet til lægen bør omfatte: Produktresumé, indlægsseddel og en ordinationsvejledning.

Ordinationsvejledningen bør sætte fokus på følgende:

- Patientudvælgelseskriterier, herunder at pioglitazon ikke bør bruges som førstelinjebehandling og understregning af behovet for regelmæssig vurdering af fordele ved behandlingen.
- Risikoen for blærecancer og relevant rådgivning om risikominimering.
- Risikoen for hjerteinsufficiens og relevant rådgivning om risikominimering.
- Forsigtighed ved brug hos ældre i lyset af aldersbetingede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjerteinsufficiens).

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

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

Sepioglin 15 mg tabletter

Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

90 tabletter

98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Indtages gennem munden.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athen
Grækenland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sepioglin 15 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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

Sepioglin 30 mg tabletter

Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

90 tabletter

98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Indtages gennem munden.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athen
Grækenland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sepioglin 30 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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

Sepioglin 45 mg tabletter

Pioglitazon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

90 tabletter

98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Indtages gennem munden.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athen
Grækenland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sepioglin 45 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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

Sepioglin 15 mg tabletter

Pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A. (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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

Sepioglin 30 mg tabletter

Pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A. (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 45 mg tabletter

Pioglitazon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vaia S.A. (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Sepioglin 15 mg tabletter

Pioglitazon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Sepioglin til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

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

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

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

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE SEPIOGLIN

Tag ikke Sepioglin

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

Vær ekstra forsigtig med at tage Sepioglin

Inden behandling med denne medicin, skal De fortælle Deres læge

- hvis De har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis De er over 75 år.
- hvis De lider af en særlig diabetisk øjenlidelse, som hedder makulaødem (væskeansamling i det bagerste af øjet).

- hvis De har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for at blive gravid, fordi De kan få ægløsning igen, når De tager Sepioglin. Hvis dette er relevant for Dem, skal De anvende sikker prævention, så De undgår uønsket graviditet.
- hvis De har problemer med Deres lever eller hjerte. Før De begynder at tage Sepioglin, vil De få taget en blodprøve til kontrol af leverfunktionen. Denne kontrol skal måske udføres løbende. Nogle patienter, som har haft type 2-diabetes i mange år og samtidig har hjertesygdom, eller som har haft et slagtilfælde, har udviklet hjertesvigt, når de blev behandlet med Sepioglin og insulin samtidig. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis De oplever tegn på hjertesvigt såsom usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer).

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

De kan også få blodmangel (anæmi).

Knoglebrud

Der er set et øget antal knoglebrud hos kvinder, der tog pioglitazon (men ikke hos mænd). Deres læge vil tage dette i betragtning ved planlægning af Deres behandling.

Børn

Børn under 18 år må normalt ikke få Sepioglin.

Brug af anden medicin

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

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

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

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

Brug af Sepioglin sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

Fortæl Deres læge

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pioglitazon vil ikke påvirke Deres evne til at køre bil eller arbejde med maskiner. Vær forsigtig, hvis De får synsforstyrrelser.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Sepioglin

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE SEPIOGLIN

Den sædvanlige dosis er 1 tablet på 15 mg pioglitazon en gang daglig. Om nødvendigt kan Deres læge give Dem besked på at tage en anden dosis. Tal med lægen, hvis De har indtryk af, at effekten af Sepioglin er for svag.

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

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

Hvis De følger en diabetesdiæt, skal De fortsætte med denne, mens De tager Sepioglin.

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

Hvis De har taget for meget Sepioglin

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

Hvis De har glemt at tage Sepioglin

Tag Sepioglin dagligt som foreskrevet. Hvis De glemmer en dosis, skal De imidlertid bare fortsætte med den næste dosis som normalt. De må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for glemte enkeltdoser.

Hvis De holder op med at tage Sepioglin

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

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

4. BIVIRKNINGER

Sepioglin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvigt har været almindeligt forekommende (mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon i kombination med insulin. Symptomerne er usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer). Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever nogle af disse bivirkninger, særligt hvis De er over 65 år.

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" (hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen, smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis De oplever nogen af disse symptomer, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge.

Lokale væskeansamlinger (ødemer) har ligeledes været meget almindeligt forekommende hos patienter, der tager pioglitazon i kombination med insulin. Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever denne bivirkning.

Knoglebrud har været almindeligt forekommende (mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) hos kvinder, der tager pioglitazon. Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever denne bivirkning.

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

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

almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtstigning
- følelsesløshed

ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- bihulebetændelse (sinuitis)
- søvnløshed (insomni)

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

- forhøjede leverenzzymer

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

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

- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

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

ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- sukker i urinen, protein i urinen
- forhøjede enzymer
- svimmelhed hvor verden drejer rundt (vertigo)
- svedudbrud
- træthed
- øget appetit

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterkortet. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Sepioglin indeholder

- Aktivt stof: pioglitazon. Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose, carmellosecalcium og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Sepioglin 15 mg tabletter er hvide, runde, flade tabletter med '15' præget på den ene side og en diameter på cirka 5,5 mm. Tabletterne leveres i PA/aluminium/PVC/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athen

Grækenland.

Fremstiller

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athen

Grækenland.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

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

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Sepioglin 30 mg tabletter

Pioglitazon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Sepioglin til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

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

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

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

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE SEPIOGLIN

Tag ikke Sepioglin

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

Vær ekstra forsigtig med at tage Sepioglin

Inden behandling med denne medicin, skal De fortælle Deres læge

- hvis De har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis De er over 75 år.
- hvis De lider af en særlig diabetisk øjenlidelse, som hedder makulaødem (væskeansamling i det bagerste af øjet).

- hvis De har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for, at blive gravid, fordi De kan få ægløsning igen, når De tager Sepioglin. Hvis dette er relevant for Dem, skal De anvende sikker prævention, så De undgår uønsket graviditet.
- hvis De har problemer med Deres lever eller hjerte. Før De begynder at tage Sepioglin, vil De få taget en blodprøve til kontrol af leverfunktionen. Denne kontrol skal måske udføres løbende. Nogle patienter, som har haft type 2-diabetes i mange år og samtidig har hjertesygdom, eller som har haft et slagtilfælde, har udviklet hjertesvigt, når de blev behandlet med Sepioglin og insulin samtidig. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis De oplever tegn på hjertesvigt såsom usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer).

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

De kan også få blodmangel (anæmi).

Knoglebrud

Der er set et øget antal knoglebrud hos kvinder, der tog pioglitazon (men ikke hos mænd). Deres læge vil tage dette i betragtning ved planlægning af Deres behandling.

Børn

Børn under 18 år må normalt ikke få Sepioglin.

Brug af anden medicin

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

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

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

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

Brug af Sepioglin sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

Fortæl Deres læge

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pioglitazon vil ikke påvirke Deres evne til at køre bil eller arbejde med maskiner. Vær forsigtig, hvis De får synsforstyrrelser.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Sepioglin

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.intolerans

3. SÅDAN SKAL DE TAGE SEPIOGLIN

Den sædvanlige dosis er 1 tablet på 30 mg pioglitazon en gang daglig. Om nødvendigt kan Deres læge give Dem besked på at tage en anden dosis. Tal med lægen, hvis De har indtryk af, at effekten af Sepioglin er for svag..

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

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

Hvis De følger en diabetesdiæt, skal De fortsætte med denne, mens De tager Sepioglin.

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

Hvis De har taget for meget Sepioglin

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

Hvis De har glemt at tage Sepioglin

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

Hvis De holder op med at tage Sepioglin

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

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

4. BIVIRKNINGER

Sepioglin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvigt har været almindeligt forekommende (mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon i kombination med insulin. Symptomerne er usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer). Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever nogle af disse bivirkninger, særligt hvis De er over 65 år.

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" (hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen, smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis De oplever nogen af disse symptomer, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge.

Lokale væskeansamlinger (ødemer) har ligeledes været meget almindeligt forekommende hos patienter, der tager pioglitazon i kombination med insulin. Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever denne bivirkning.

Knoglebrud har været almindeligt forekommende (mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) hos kvinder, der tager pioglitazon. Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever denne bivirkning.

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

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

almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtstigning
- følelsesløshed

ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- bihulebetændelse (sinuitis)
- søvnløshed (insomni)

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

- forhøjede leverenzzymer

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

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

- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

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

ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- sukker i urinen, protein i urinen
- forhøjede enzyntal
- svimmelhed, hvor verden drejer rundt (vertigo)
- svedudbrud
- træthed
- øget appetit

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterkortet. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Sepioglin indeholder

- Aktivt stof: pioglitazon. Hver tablet indeholder 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose, carmellosecalcium og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Sepioglin 30 mg tabletter er hvide, runde, flade tabletter med delekrævs på den ene side, mærket med '30' på den anden side og en diameter på cirka 7,0 mm. Tabletterne leveres i PA/aluminium/PVC/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 90 og 98 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athen

Grækenland.

Fremstiller

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athen

Grækenland.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

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

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Sepioglin 45 mg tabletter

Pioglitazon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Sepioglin til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

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

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

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

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE SEPIOGLIN

Tag ikke Sepioglin

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

Vær ekstra forsigtig med at tage Sepioglin

Inden behandling med denne medicin, skal De fortælle Deres læge

- hvis De har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis De er over 75 år.
- hvis De lider af en særlig diabetisk øjenlidelse, som hedder makulaødem (væskeansamling i det bagerste af øjet).

- hvis De har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for at blive gravid, fordi De kan få ægløsning igen, når De tager Sepioglin. Hvis dette er relevant for Dem, skal De anvende sikker prævention, så De undgår uønsket graviditet.
- hvis De har problemer med Deres lever eller hjerte. Før De begynder at tage Sepioglin, vil De få taget en blodprøve til kontrol af leverfunktionen. Denne kontrol skal måske udføres løbende. Nogle patienter, som har haft type 2-diabetes i mange år og samtidig har hjertesygdom, eller som har haft et slagtilfælde, har udviklet hjertesvigt, når de blev behandlet med Sepioglin og insulin samtidig. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis De oplever tegn på hjertesvigt såsom usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer).

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

De kan også få blodmangel (anæmi).

Knoglebrud

Der er set et øget antal knoglebrud hos kvinder, der tog pioglitazon (men ikke hos mænd). Deres læge vil tage dette i betragtning ved planlægning af Deres behandling.

Børn

Børn under 18 år må normalt ikke få Sepioglin.

Brug af anden medicin

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

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

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

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

Brug af Sepioglin sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

Fortæl Deres læge

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pioglitazon vil ikke påvirke Deres evne til at køre bil eller arbejde med maskiner. Vær forsigtig, hvis De får synsforstyrrelser.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Sepioglin

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE SEPIOGLIN

Den sædvanlige dosis er 1 tablet på 45 mg en gang daglig. Om nødvendigt kan Deres læge give Dem besked på at tage en anden dosis. Tal med lægen, hvis De har indtryk af, at effekten af Sepioglin er for svag.

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

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

Hvis De følger en diabetesdiæt, skal De fortsætte med denne, mens De tager Sepioglin.

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

Hvis De har taget for meget Sepioglin

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

Hvis De har glemt at tage Sepioglin

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

Hvis De holder op med at tage Sepioglin

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

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

4. BIVIRKNINGER

Sepioglin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienterne har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvigt har været almindeligt forekommende (mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon i kombination med insulin. Symptomerne er usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer). Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever nogle af disse bivirkninger, særligt hvis De er over 65 år.

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" (hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter) hos patienter, der tager pioglitazon. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen, smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis De oplever nogen af disse symptomer, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge.

Lokale væskeansamlinger (ødemer) har ligeledes været meget almindeligt forekommende hos patienter, der tager pioglitazon i kombination med insulin. Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever denne bivirkning.

Knoglebrud har været almindeligt forekommende (mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) hos kvinder, der tager pioglitazon. Kontakt hurtigst muligt Deres læge, hvis De oplever denne bivirkning.

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

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

almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- luftvejsinfektion
- synsforstyrrelser
- vægtstigning
- følelsesløshed

ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- bihulebetændelse (sinusitis)
- søvnløshed (insomni)

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

- forhøjede leverenzzymer

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

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

- lavt blodsukker (hypoglykæmi)

almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

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

ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- sukker i urinen, protein i urinen
- forhøjede enzyntal
- svimmelhed, hvor verden drejer rundt (vertigo)
- svedudbrud
- træthed
- øget appetit

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterkortet. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Sepioglin indeholder

- Aktivt stof: pioglitazon. Hver tablet indeholder 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, hydroxypropylcellulose, carmellosecalcium og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Sepioglin 45 mg tabletter er hvide, runde, flade tabletter med '45' præget på den ene side og en diameter på cirka 8,0 mm. Tabletterne leveres i PA/aluminium/PVC/aluminium-blisterpakninger, pakninger a 14, 28, 30, 50, 56, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athen

Grækenland.

Fremstiller

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athen

Grækenland.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

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