

























### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum, hundum og öpum, fannst aukning á rúmmáli plasma, blóðleysi og afturkvæm utanmiðju ofstækkun hjarta. Auk þess fundust aukin fituupphleðsla og fituiferð. Þessi einkenni fundust í öllum dýrategundunum við plasmabéttni sem er  $\leq 4$  sinnum hærri en við klíníska notkun. Í dýrarannsóknum á pioglitazóni sáust greinilegar hömlur á vexti fósturs. Það var rakið til verkunar pioglitazóns sem dregur bæði úr hækkun insúlíns í blóði á meðgöngu og auknu insúlínviðnámi á meðgöngu, sem dregur úr aðgengi fóstursins að efnum sem eru nauðsynleg fyrir vöxt þess.

Í yfirgripsmiklum rannsóknum *in vivo* og *in vitro* fundust engin merki um að pioglitazón hefði eiturverkanir á erfðaefni. Aukin tíðni ofvaxtar (karl- og kvendýr) og æxla (karldýr) í himnuvef í þvagblöðru fannst hjá rottum sem fengu pioglitazón í allt að 2 ár.

Gengið var út frá því að myndun og tilvist þvagfærasteina og eftirfylgjandi erting og ofvöxtur væru orsök æxlisvaxtar hjá karlkyns rottum. Rannsókn á orsökum sjúkdómsins hjá karlkyns rottum, sem stóð yfir í 24 mánuði, sýndi að gjöf píoglitazóns leiddi til aukinnar tíðni ofvaxtar í þvagblöðru. Þvagsýring með mataræði dró marktækt úr tíðni æxla en kom þó ekki að fullu í veg fyrir nýmyndun æxla. Þegar örkrystallar voru til staðar jókst ofvöxtur en það var þó ekki talin meginastæða ofvaxtarins. Ekki er hægt að útiloka mikilvægi þessara niðurstaðna um æxlisvaldandi áhrif hjá karlkyns rottum fyrir menn.

Ekki fundust nein merki um ælismyndun hjá músum af báðum kynjum. Ofvöxtur í þvagblöðru fannst ekki hjá hundum eða öpum eftir allt að 12 mánaða meðferð með pioglitazóni.

Í dýramódeli fyrir arfgeng kirtilsepager (adenomatous polyposis, FAP), jók meðferð með tveim öðrum thiazolidinedionum fjölda æxla í ristli. Þýðing þessara breytinga er óþekkt.

Mat á áhættu fyrir lífríkið: Ekki er gert ráð fyrir neinum áhrifum á lífríkið af klínískri notkun pioglitazóns.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Carmellosa kalsíum  
Hýdroxýpropýlsellulósi  
Laktósa einhýdrat  
Magnesíumsterat

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

PA/ál/PVC/ál þynnupakkningum með 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNYJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskpa.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 1. HEITI LYFS

Sepioglin 30 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 30 mg pioglitazón sem hýdróklóríð.

Hjálparefni:

Hver tafla inniheldur 73,731 mg af laktósaeinhýdrati (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar, kringlóttar, flatar töflur, með deiliskoru á annarri hliðinni, með upphleyst „30“ á hinn hliðinni og þvermál u.þ.b. 7,0 mm.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Pioglitazón er ætlað sem annar eða þriðji valkostur við meðferðar á sykursýki af tegund 2 eins og lýst er hér fyrir neðan:

#### Í einlyfjameðferð

- hjá fullorðnum sjúklingum (sérstaklega of þungum sjúklingum) þar sem breytt mataræði og líkamsrækt hafa ekki sýnt viðunandi áhrif á blóðsykurstjórn og metformín á ekki við vegna frábendinga eða óþols.

#### Til inntöku í tveggja lyfja meðferð samhliða

- metformíni, hjá fullorðnum sjúklingum (sérstaklega of þungum sjúklingum) með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir að sjúklingur hafi fengið hæstu þolanlega skammta af metformíni í einlyfjameðferð.
- súlfónýlúrea, eingöngu fyrir fullorðna sjúklinga sem hafa óþol fyrir metformíni eða mega ekki nota metformín vegna frábendinga við notkun þess, með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir að sjúklingur hafi fengið hæstu þolanlega skammta af súlfónýlúrea í einlyfjameðferð.

#### Til inntöku í þriggja lyfja meðferð samhliða

- metformíni og súlfónýlúrea, hjá fullorðnum sjúklingum (sérstaklega of þungum sjúklingum) með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir að sjúklingur hafi fengið tveggja lyfja meðferð til inntöku.
- Pioglitazón er einnig ætlað til samhliða meðferðar með insúlíni hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þegar ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðsykri á insúlín meðferð og metformín á ekki við vegna frábendinga eða ef sjúklingur þolir ekki metformín (sjá kafla 4.4).

Skoða á sjúklinga 3 til 6 mánuðum eftir að meðferð með pióglítazón er hafin, til að tryggja að svörun við meðferðinni sé viðunandi (t.d. lækkun á HbA1c-gildum). Hætta skal meðferð með pióglítazóni hjá sjúklingum sem ekki sýna viðunandi svörun. Í ljósi hugsanlegrar áhættu við langtíameðferð ættu þeir sem ávísa lyfinu að staðfesta við síðari reglubundnar skoðanir að um viðvarandi ávinning af pióglítazóni sé að ræða (sjá kafla 4.4).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Pioglitazónmeðferð má hefja með 15 mg eða 30 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn stighækkandi upp í 45 mg einu sinni á dag.

Í samhliða meðferð með insúlíni geta skammtar af insúlíni verið óbreyttir þegar pioglitazóni er bætt við meðferðina. Ef sjúklingur lýsir blóðsykursfalli, skal lækka skammtinn af insúlíni.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2). Læknar skulu hefja meðferð með lægsta fánlega skammti og auka skammtinn smám saman, einkum þegar pioglitazón er notað ásamt insúlíni (sjá kafla 4.4 Vökvasöfnun og hjartabilun).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun > 4 ml/mín.) (sjá kafla 5.2). Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um skammta fyrir sjúklinga í blóðskilun, þess vegna ætti ekki að gefa slíkum sjúklingum pioglitazón.

#### *Skert lifr starfsemi*

Pioglitazón skal ekki gefið sjúklingum með skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkun pioglitazóns hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Pioglitazón töflur eru til inntöku einu sinni á dag án tillits til máltíða. Töflurnar skal gleypa með glasi af vatni.

## 4.3 Frábendingar

Pioglitazón má ekki gefa sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna
- hjartabilun eða sögu um hjartabilun (NYHA stig I-IV)
- skerta lifr starfsemi
- ketónblóðsýringu af völdum sykursýki
- krabbamein í þvágblöðru eða sögu um krabbamein í þvágblöðru
- sýnilegt blóð í þvagi sem ekki hefur verið rannsakað

## 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

### *Vökvasöfnun og hjartabilun*

Pioglitazón getur valdið vökvasöfnun, sem getur aukið eða framkallað hjartabilun. Þegar verið er að meðhöndla sjúklinga sem hafa að minnsta kosti einn áhættuþátt hjartabilunar (hafa t.d. fengið hjartadrep eða kransæðasjúkdóm með einkennum eða eru aldraðir), skulu læknar byrja á lægsta

mögulega skammti og auka svo skammtinn smám saman. Við skoðun sjúklinga skal leitað að merkjum og einkennum hjartabilunar, þyngdaraukningar og bjúgs, sérstaklega hjá þeim sem hafa skerta hjartastarfsemi. Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá hjartabilun þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða gefið sjúklingum með sögu um hjartabilun. Þegar pioglitazón er gefið samhliða insúlíni skal fylgjast með einkennum hjá sjúklingi um hjartabilun, þyngdaraukningu og bjúg. Þar sem bæði insúlín og pioglitazón hafa verið tengd við vökvæðun, gæti samhliða gjöf þeirra aukið hættu á bjúg. Meðferð með pioglitazóni skal hætt ef vart verður hrakandi hjartastarfsemi.

Frankvæmd var langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi sem tók til sjúklinga yngri en 75 ára með sykursýki af tegund 2 og alvarlega æðsjúkdóma. Pioglitazóni eða lyfleysu var bætt við núverandi meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum í allt að 3,5 ár. Rannsóknin sýndi fram á fjölgun tilfella um hjartabilun, hins vegar leiddi þetta ekki til fjölgun dauðsfalla í rannsókninni.

#### *Aldraðir*

Gæta skal varúðar þegar íhuguð er notkun samhliða insúlíni hjá ölduðum vegna aukinnar hættu á alvarlegri hjartabilun.

Í ljósi aldurstengdrar áhættu (einkum krabbamein í þvagblöðru, beinbrot og hjartabilun), skal íhuga hlutfall ávinnings og áhættu vandlega hjá öldruðum, fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

#### *Krabbamein í þvagblöðru*

Í safngreiningu á klínískum samanburðarrannsóknum kom fram að oft var tilkynnt um krabbamein í þvagblöðru hjá sjúklingum sem fengu pioglitazón (19 tilvik meðal 12506 sjúklinga; 0,15%) en í samanburðarhópum (7 tilvik meðal 10212 sjúklinga; 0,07%), áhættuhlutfall=2,64 (95% öryggismörk 1,11-6,31, P=0,029). Þegar búið var að útiloka sjúklinga sem höfðu fengið rannsóknarlyf skemur en eitt ár þegar krabbamein í þvagblöðru greindist stóðu eftir 7 tilvik (0,06%) í hópnum sem fékk pioglitazón og 2 tilvik (0,02%) í samanburðarhópum. Filtæk faraldsfræðileg gögn benda einnig til lítills háttar aukinnar áhættu á krabbameini í þvagblöðru hjá sykursýkisjúklingum sem fengu pioglitazón, einkum þeim sem fengu lyfið í lengri tíma og hæsta uppsafnaða skammta. Ekki er hægt að útiloka áhættu eftir skamma meðferð.

Meta skal áhættuþætti krabbameins í þvagblöðru áður en meðferð með pioglitazóni er hafin (áhættuþættir eru m.a. aldur, reykningasaga, útsetning fyrir ákveðnum efnum í starfi eða krabbameinslyfjum t.d. cýklófosfamíði eða fyrri geislameðferð á mjaðmasvæði). Rannsaka skal sýnilegt blóð í þvagi áður en meðferð með pioglitazóni er hafin.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef blóð í þvagi eða önnur einkenni, svo sem sársauki við þvaglát eða bráð þvaglátarþörf, kemur fram meðan á meðferð stendur.

#### *Vöktun á lifrarstarfsemi*

Lýst hefur verið mjög sjaldgæfum truflunum á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.8). Því er mælt með að fylgst sé reglulega með lifrarendímum sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með pioglitazóni. Lifrarendím skulu mæld hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin með pioglitazóni. Meðferð með pioglitazóni skal ekki hafin hjá sjúklingum með hækkuð lifrarendím (ALT > 2,5 x efri viðmiðunarmörk) eða ef önnur einkenni um lifrarsjúkdóm finnast.

Eftir að meðferð með pioglitazóni er hafin, er mælt með að lifrarendím séu mæld reglulega samkvæmt klínísku mati. Ef ALT gildið er hækkað í 3 x efri viðmiðunarmörk á meðferðartíma með pioglitazóni, skal mælingin endurtekin eins fljótt og unnt er. Ef ALT gildið er ennþá > 3 x efri viðmiðunarmörk, skal meðferð hætt. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til truflana á lifrarstarfsemi, þar með talin ógleði af óþekktum orsökum, uppköst, kvíðverkir, þreyta, lystarleysi og/eða dökkt þvag, skulu lifrarendím mæld. Ákvörðun um hvort pioglitazón meðferð skuli haldið áfram skal tekin með hliðsjón af klínísku mati meðan beðið er eftir niðurstöðum á mælingum lifrarendíma. Ef sjúklingur fær gulu, skal notkun lyfsins hætt.



### *Þyngdaraukning*

Dæmi eru um skammtaháða þyngdaraukningu í klínískum rannsóknum með pioglitazón, sem gæti stafað af fitusöfnun og í sumum tilvikum tengst vökvasöfnun. Í sumum tilvikum getur þyngdaraukning verið einkenni um hjartabilun, því skal fylgst náið með þyngd. Stjórnun mataræðis er hluti af meðferð sykursýki. Sjúklingum skal ráðlagt að fylgja samviskusamlega ráðgjöf um hitaeningafjölda í mat.

### *Blóðsjúkdómafræði*

Dæmi eru um væga lækkun meðaltals hemóglóbíns (4% hlutfallsleg lækkun) og hematokritar(4,1% hlutfallsleg lækkun) á meðferðartíma með pioglitazóni, sem er í samræmi við blóðvökvaaukningu. Svipaðar breytingar hafa sést af metformíni (hemóglóbín 3-4% og hematokrit 3,6-4,1% hlutfallsleg lækkun) og í minna mæli hjá sjúklingum sem fengu súlfónýlúrealyf og insúlín (hemóglóbín 1-2% og hematokrit 1-3,2% hlutfallsleg lækkun) í samanburðarrannsóknum við pioglitazón.

### *Blóðsykurslækkun*

Sem afleiðing af auknu insúlínnæmi geta sjúklingar sem fá pioglitazón í tveggja eða þriggja lyfja meðferð til inntöku með súlfónýlúrea, eða í tveggja lyfja meðferð með insúlíni verið í aukinni hættu á skammtaháðri blóðsykurslækkun og nauðsynlegt getur verið að lækka skammt súlfónýlúrea eða insúlíns.

### *Augu*

Eftir markaðssetningu á thiazólidíndíónum, þar með talið pioglitazóni, hefur verið tilkynnt um ný tilvik eða versnandi sjónudepilsbjúg vegna sykursýki með minnkandi sjónskerpu. Margir þessara sjúklinga greindu frá samliða bjúg í útlimum. Ekki er ljóst hvort beint samband er á milli pioglitazóns og sjónudepilsbjúgs, en þeir sem ávísa lyfinu ættu að vera á varðbergi gagnvart mögulegum sjónudepilsbjúg ef sjúklingar lýsa truflun á sjónskerpu; íhuga þarf þá viðeigandi tilvísun til augnlæknis.

### *Annað*

Heildargreining á tilkynningum um beinbrot sem aukaverkun úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum þar sem þátt tóku meira en 8100 sjúklingar sem fengu pioglitazón og 7400 sjúklingar sem fengu meðferð með samanburðarlyfi í allt að 3,5 ár, leiddi í ljós aukna tíðni beinbrota hjá konum.

Brot sást hjá 2,6% kvenna sem tóku pioglitazón samanborið við 1,7% kvenna sem voru meðhöndlaðar með samanburðarlyfi. Engin aukning á tíðni beinbrota sást hjá karlmonnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,3%) samanborið við samanburðarlyf (1,5%).

Reiknuð beinbrotatíðni var 1,9 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni og 1,1 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Umframáhætta á brotum sem sást hjá konum í þessu gagnasafni pioglitazóns er þar af leiðandi 0,8 brot á hver 100 sjúklingaár af notkun lyfsins.

Í rannsókninni PROactive sem stóð í 3,5 ár, og mat áhættuna á hjarta- og æðakerfi, urðu 44/870 (5,1%; 1,0 brot á 100 sjúklingaár) konur sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni fyrir brotum, samanborið við 23/905 (2,5%; 0,5 brot á 100 sjúklingaár) kvenna sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Engin aukning á tíðni brota sást hjá karlmonnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,7%) samanborið við samanburðarlyf (2,1%).

Íhuga skal áhættuna á brotum við langtíma meðhöndlun kvenna með pioglitazóni.

Egglos geta hafist á ný sem afleiðing af aukinni virkni insúlíns hjá sjúklingum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, sem fá pioglitazón meðferð. Hugsanlegt er að þessir sjúklingar geti orðið þungaðir. Sjúklingar skulu aðvaraðir um mögulega þungun og ef sjúklingur óskar eftir að verða þungaður eða ef þungun á sér stað, skal meðferð stöðvuð (sjá kafla 4.6).

Nota skal pioglitazón með varúð við samhliða gjöf cýtókróm P450 2C8 hemla (s.s. gemfibrozil) eða örva (s.s. rifampicin). Fylgjast skal náið með blóðsykursstjórnun. Íhuga skal skammtaaðlögun fyrir pioglitazón innan ramma ráðlagðra skammta eða gera breytingar á sykursýkismeðferð (sjá kafla 4.5).

Sepioglin töflur innihalda laktósa mónóhýdrat og skulu þar af leiðandi ekki gefnar sjúklingum með sjaldgæft arfgengt galaktósaóþol, skort á Lapp laktasa eða skert frásog á glúkósa-galaktósa.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglitazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfhrif né lyfjahvörf digoxíns, warfaríns, phenprocoumon og metformíns. Samhliða gjöf pioglitazóns með sulfónýlúrealyfjum virðist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf þeirra. Rannsóknir á mönnum benda ekki til virkunar á aðal örvanlegum cýtókrómum P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt hömlun á neina af undirflokkum cýtókróms P450. Ekki er að vænta milliverkana við efni sem eru umbrotin af þessum ensímum, t.d. getnaðarvarnartöflur, ciclosporin kalsíumgangalokar og HMGCóA reductasa hemlar.

Greint hefur verið frá þrefaldri hækkun á AUC fyrir pioglitazón við samtímis gjöf pioglitazóns og gemfibrozils (sem er cýtókróm P450 2C8 hemill). Hugsanlega þarf því að lækka skammta pioglitazóns þegar það er gefið með gemfibrozil þar sem aukin hætta er á skammtaháðum aukaverkunum. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4). Samtímis gjöf pioglitazóns og rifampicins (sem er cýtókróm P450 2C8 örvi) hefur leitt til 54% lækkunar á AUC fyrir pioglitazón. Hugsanlega þarf því að auka skammta pioglitazón þegar það er gefið með rifampicini. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### *Meðganga*

Ekki eru fyrirbyggjandi nægar upplýsingar til að ákvarða öryggi pioglitazóns á meðgöngu. Í dýrarannsóknunum á pioglitazóni sást greinilegar hömlur á vexti fósturs. Það var rakið til verkunar pioglitazóns sem dregur bæði úr hækkun insúlíns í blóði á meðgöngu og auknu insúlínviðnámi á meðgöngu, sem dregur úr aðgengi fóstursins að efnum sem eru nauðsynleg fyrir vöxt þess. Gildi þessarar verkunar hjá mönnum er óljóst og því ætti ekki að nota pioglitazón á meðgöngu.

##### *Brjóstgjöf*

Pioglitazón hefur fundist í mjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort pioglitazón er skilið út í brjóstamjólk. Því ætti ekki að gefa konum með barn á brjósti pioglitazón.

##### *Frjósemi*

Í dýrarannsóknunum á frjósemi komu engin áhrif fram á mökunar-, þungunar- eða frjósemisstuðla.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sepioglin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sjóntruflunum ættu hinsvegar að gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

## 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir með meiri tíðni en af lyfleysu (> 0,5%) og meira en einstök tilvik í tvíblindum rannsóknum eru taldar upp hér að neðan eftir MedRA flokkunarkerfi eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind þannig: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir  $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru algengustu og alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana pioglitazóns samkvæmt meðferðaráætlun				
	Einlyfja-meðferð	Samsetningar			
		ásamt metformíni	ásamt súlfónýl-úrea	ásamt metformíni og súlfónýl-úrea	ásamt insúlíni
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>					
sýking í efri loftvegum	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar
berkjubólga					algengar
skútabólga	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar
<b>Blóð og eitlar</b>					
blóðleysi		algengar			
<b>Efnaskipti og næring</b>					
blóðsykurs-lækkun			sjaldgæfar	mjög algengar	algengar
aukin matarlyst			sjaldgæfar		
<b>Taugakerfi</b>					
minnkað húðskyn (hypoesthesia)	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar
höfuðverkur		algengar	sjaldgæfar		
sundl			algengar		
svefnleysi	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar
<b>Augu</b>					
sjóntruflanir <sup>1</sup>	algengar	algengar	sjaldgæfar		
sjóndepilsbjúgur <sup>2</sup>	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
<b>Eyru og völundarhús</b>					
svimi			sjaldgæfar		
<b>Hjarta</b>					
hjartabilun <sup>3</sup>					algengar
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</b>					
krabbamein í þvagblöðru	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar
<b>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</b>					
mæði					algengar

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana pioglitazóns samkvæmt meðferðaráætlun				
	Einlyfja- meðferð	Samsetningar			
		ásamt metformíni	ásamt súlfónýl- úrea	ásamt metformíni og súlfónýl- úrea	ásamt insúlíni
<b>Meltingarfæri</b>					
uppbemba		sjaldgæfar	algengar		
<b>Húð og undirhúð</b>					
aukin svitamyndun			sjaldgæfar		
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>					
beinbrot <sup>4</sup>	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar
liðverkur		algengar		algengar	algengar
bakverkur					algengar
<b>Nýru og þvaggfæri</b>					
blóð í þvagi		algengar			
sykur í þvagi			sjaldgæfar		
prótein í þvagi			sjaldgæfar		
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>					
stíningar- vandamál		algengar			
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>					
bjúgur					mjög algengar
þreyta			sjaldgæfar		
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>					
þyngdaraukning <sup>5</sup>	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar
hækkun kreatín fosfókínasa í blóði				algengar	
hækkaður mjólkursýru dehýdrógenasi			sjaldgæfar		
hækkaður alanínamínó transferasi <sup>6</sup>	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt

<sup>1</sup> Aðallega hefur borið á sjóntruflunum í byrjun meðferðar og hefur það verið tengt breytingum á blóðsykri vegna tímabundinna breytinga á tútnun (turgidity) og ljósbrotstuðli augasteinsins eins og sést hjá öðrum lyfjum sem lækka blóðsykur.

<sup>2</sup> Í klínískum samanburðarrannsóknum sem stóðu í eitt ár var bjúgi lýst hjá 6-9% sjúklinga sem fengu pioglitazón. Tíðni bjúgs í samanburðarhópum (súlfónýlúrea, metformín) var 2-5%. Bjúgurinn var almennt vægur til miðlungs og leiddi venjulega ekki til að meðferð væri hætt.

<sup>3</sup> Í samanburðarrannsóknum hefur tíðni tilkynninga um hjartabilun verið sú sama hjá hópunum sem fengu pioglitazón eins og lyfleysu, metformín og súlfónýlúrea, en var aukin þegar lyfið var gefið samhliða insúlíni. Í langtímarannsókn á sjúklingum með alvarlega æðasjúkdóma var tíðni alvarlegrar hjartabilunar 1,6% hærrí þegar pioglitazóni var bætt við insúlínmeðferð samanborið við lyfleysu. Hins vegar leiddi þetta ekki til fjölgun dauðsfalla í rannsókninni. Hjartabilun hefur einstaka sinnum verið tilkynnt eftir markaðssetningu pioglitazóns, en oftast þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun.

<sup>4</sup> Gerð var heildargreining (pooled analysis) á tilkynningum um beinbrot úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum hjá meira en 8100 sjúklingum sem fengu meðferð með pioglitazóni og 7400 sem fengu samanburðarmeðferð og stóðu rannsóknirnar yfir í allt að 3,5 ár. Hærrí tíðni brota sást hjá konum sem tóku pioglitazón (2,6%) en samanburðarlyf (1,7%). Engin aukning á tíðni beinbrota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,3%) samanborið við samanburðarlyf (1,5%).

Í rannsókninni PROactive sem stóð í 3,5 ár, urðu 44/870 (5,1%) konur sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni fyrir brotum samanborið við 23/905 (2,5%) kvenna sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Engin aukning á tíðni brota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,7%) samanborið við samanburðarlyf (2,1%).

<sup>5</sup> Í samanburðarrannsóknum við virkt efni var meðalþyngdaraukning með pioglitazóni í einlyfjameðferð 2-3 kg á einu ári. Sambærilegar niðurstöður sást hjá hópunum sem fékk virka efnið súlfónýlúrea. Í rannsóknum á samsettri meðferð þar sem pioglitazóni var bætt við metformín var meðalþyngdaraukningin á einu ári 1,5 kg og 2,8 kg þegar því var bætt við súlfónýlúrea. Í samanburðarhópunum var meðalþyngdaraukningin 1,3 kg þegar súlfónýlúrea var bætt við metformín og sjúklingarnir léttust að meðaltali um 1,0 kg þegar metformín var bætt við súlfónýlúrea.

<sup>6</sup> Í klínískum rannsóknum með pioglitazón var tíðni tilfella þar sem ALT hækkun var meiri en þreföld efri viðmiðunarmörk jöfn lyfleysu en færri en sáust í samanburðarhópum með metformíni eða súlfónýlúrea. Meðalgildi lifrarendísma lækkaði við pioglitazón meðferð. Mjög sjaldgæf tilfelli af hækkuðum lifrarendísimum og truflaðri lifrarstarfsemi hafa átt sér stað eftir markaðssetningu. Enda þótt mjög sjaldgæf dæmi séu um að sjúklingar hafi lást, hefur ekki verið sýnt fram á tengsl þar á milli.

## 4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa sjúklingar tekið hærrí skammta af pioglitazóni en 45 mg daglega sem er stærsti ráðlagður skammtur. Stærsti skammtur sem hefur verið tilkynntur er 120 mg/dag í fjóra daga og síðan 180 mg/dag í sjö daga, en tengdist engum einkennum.

Blóðsykursfall getur orðið, ef lyfið er gefið samhliða súlfónýlúrealýfjum eða insúlíni. Fylgjast skal með einkennum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð við ofskömmun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf notuð gegn sykursýki, blóðsykurslækkandi lyf, önnur en insúlín; ATC flokkur: A10BG03.

Áhrif pioglitazóns kunna að stafa af minna insúlínviðnámi. Verkun pioglitazóns virðist stafa af örvun sértækra kjarnaviðtaka (peroxisome proliferator activated receptor gamma), sem leiðir til meira næmis fyrir insúlíni í lifrar-, fitu- og vöðvafrumum stoðkerfis í dýrum. Sýnt hefur verið fram á að meðferð með pioglitazóni dregur úr losun glúkósu frá lifur og eykur útlæga nýtingu glúkósu þegar um er að ræða aukið insúlínviðnám.

Stjórnun blóðsykurs, bæði fastandi og eftir máltíðir, batnaði hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Bætt stjórnun blóðsykurs tengist lægri þétni insúlíns, bæði fastandi og eftir máltíðir. Klínísk

rannsókn, þar sem bornar voru saman einlyfjameðferðir með pioglitazóni og gliclazidi, var lengd í tvö ár til þess að meta tíma þar til meðferð bregst (skilgreint sem þegar  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  eftir fyrstu sex mánuðina í meðferð). Kaplan-Meier greining sýndi styttri tíma þar til meðferð brást hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með gliclazidi samanborið við pioglitazón. Eftir tvö ár var stjórnun blóðsykurs (skilgreint sem  $HbA_{1c} < 8\%$ ) viðhaldið hjá 69% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pioglitazóni samanborið við 50% sjúklinga á gliclazidi. Í rannsókn á samsettri meðferð sem stóð í tvö ár og samanburður gerður milli pioglitazóns og gliclazids þegar þeim var bætt við metformin var stjórnun blóðsykurs svipuð milli meðferðarhópa eftir eitt ár þegar hún var mæld sem meðalbreyting frá grunnlínu í  $HbA_{1c}$ .  $HbA_{1c}$  hækkaði hægar hjá pioglitazóni en hjá gliclazidi meðan á seinna árinu stóð.

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu, var sjúklingum, sem höfðu ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir þriggja mánaða kjörmeðferð með insúlíni, slembiraðað á pioglitazón eða lyfleysu í 12 mánuði. Meðaltalslækkun á  $HbA_{1c}$  var 0,45% hjá þeim sem fengu pioglitazón samanborið við þá sem héldu áfram á insúlíni einu sér, einnig var insúlínskammtur lækkaður hjá þeim sem fengu pioglitazón.

Greining á insúlínviðnámi (HOMA analysis, homeostasis model assessment) sýnir að pioglitazón bætir virkni beta frumna og eykur insúlínnæmi. Klínískar rannsóknir sem hafa staðið í tvö ár sýna að þessi áhrif haldast.

Í klínískri rannsókn sem stóð í eitt ár var stöðug tölfræðilega marktæk lækkun á albumín/kreatínín hlutfallinu borið saman við grunnlínu með pioglitazóni.

Áhrif pioglitazóns (45 mg skammtur í eins lyfs meðferð samanborið við lyfleysu) voru rannsökuð í lítilli 18 vikna meðferð hjá sjúklingum með tegund 2 sykursýki. Pioglitazón tengdist marktækt þyngdaraukningu. Innyflafita minnkaði marktækt en massi kvíntu jókst. Svipaðar breytingar í fitudreifingu líkamans hafa verið tengdar bættu insúlínnæmi. Í flestum klínískum rannsóknum, lækkuðu heildar plasma þriglýseríðar og fríar fitusýrur og gildi HDL-kólesteróls hækkuðu samanborið við lyfleysu, en lítil aukning fannst á gildum LDL-kólesteróls sem þó var ekki tölfræðilega marktæk.

Í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að tvö ár lækkaði pioglitazón heildar þriglýseríða, fríar fitusýrur í plasma og hækkaði gildi HDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu, metformín eða gliclazid. Pioglitazón olli ekki tölfræðilega marktækri lækkun á gildum LDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu en lækkun sást hjá metformíni og gliclazidi. Í rannsókn sem stóð í 20 vikur lækkaði pioglitazón of há gildi þriglýseríða eftir máltíð með því að draga úr frásogi og myndun þriglýseríða í lifur jafnframt því að lækka þriglýseríða fastandi. Þessi áhrif voru óháð áhrifum pioglitazóns á stjórnun blóðsykurs og voru tölfræðilega marktækt frábrugðin glibenclamídi.

Í PROactive, langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi, voru 5238 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og alvarlegri æðasjúkdóma í stórum æðum, með slembiröðun settir á meðferð í allt að 3,5 ár með pioglitazóni eða lyfleysu, til viðbótar við meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum sem var þegar til staðar. Meðalaldur rannsóknarþýðisins var 62 ár; meðaltímalengd sykursýki var 9,5 ár. Um það bil þriðjungur sjúklinganna fengu insúlín í samhliða meðferð með metformíni og/eða súlfónýlúrea. Skilyrði fyrir þátttöku voru að sjúklingar hefðu fengið eitt eða fleiri af eftirfarandi: hjartadrep, heilablóðfall, hjartaþræðingu eða hjáveituaðgerð, bráða kransæðastíflu, kransæðasjúkdóm, eða teppusjúkdóm í útlægum slagæðum. Nær helmingur sjúklinganna höfðu fengið hjartadrep og u.þ.b. 20% höfðu fengið heilablóðfall. Um helmingur rannsóknarþýðisins uppfyllti að minnsta kosti tvö inntökuskilyrða um hjarta- og æðasjúkdómasögu. Nær allir þátttakendur (95%) voru á meðferð með hjarta- og æðalyfjum (betablokkum, ACE hemlum, angíótensín II blokkum, kalsíumgangalokum, nítrötum, þvagræsilyfjum, aspiríni, statínum, fíbrötum).

Enda þótt rannsóknin hafi brugðist hvað varðar aðal endapunkt hennar, sem var samsettur úr dauðsföllum af öllum orsökum, hjartadrepum án dauðsfalls, heilablóðfalli, bráðri kransæðastíflu, alger aflimun fótleggjar, kransæðavíkkun og víkkun æða í fótleggjum, þá benda niðurstöðurnar til þess að notkun pioglitazón hafi engin langtímaáhrif á hjarta- og æðakerfið. Hins vegar jókst tíðni bjúgs, þyngdaraukningar og hjartabilunar. Ekki kom fram fjölgun dauðsfalla vegna hjartabilunar.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verð fram niðurstöður úr rannsóknum á pioglitazóni hjá öllum undirhópum barna með sykursýki af tegund 2. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Pioglitazón frásogast hratt eftir inntöku og næst hámarksþéttni óbreytts pioglitazóns í plasma venjulega 2 tímum eftir inntöku. Plasmáþéttni var skammtaháð við skammta á bilinu 2-60 mg. Stöðug þéttni næst eftir 4-7 daga inntöku. Endurteknir skammtar valda ekki uppsöfnun lyfsins eða umbrotsefna. Matur hefur ekki áhrif á frásog. Aðgengi er meira en 80%.

### Dreifing

Áætlað dreifirúmmál hjá mönnum er 0,25 l/kg.

Pioglitazón og öll virk umbrotsefni eru mikið próteinbundin (> 99%).

### Umbrot

Pioglitazón er mikið umbrotið í lifur með hýdroxýleringu alifatískra metýlen hópa, sem fer aðallega um cýtókróm P450 2C8, þrátt fyrir að önnur isoform geti tengst umbrotum í minna mæli. Þrjú af sex þekktum umbrotsefnum eru virk (M-II, M-III og M-IV). Þegar tekið hefur verið tillit til virkni, þéttni og próteinbindingar eru pioglitazón og umbrotsefni M-III jafn virk. Á sama grundvelli er M-IV u.þ.b. þrefalt virkara en pioglitazón, en virkni M-II eru minnst.

*In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt nein merki þess að pioglitazón hemji neinn af undirflokkum cýtókróms P450. Engin örvun finnst á helstu örvanlegu P450 isoensímum 1A, 2C8/9 og 3A4 í mönnum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglitazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfhrif né lyfjahvörf digoxíns, warfaríns, phenprocoumon og metformíns. Sýnt hefur verið fram á aukningu á styrk pioglitazóns í plasma þegar það er gefið samhliða gemfibrozili (sem er cýtókróm P450 2C8 hemill), en minnkun á styrk pioglitazóns í plasma þegar það er gefið samhliða rifampicini (P450 2C8 örvi) (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Eftir inntöku geislamerkts pioglitazóns í mönnum, voru heimtur á geislavirkni aðallega í saur (55%) og í minna mæli í þvagi (45%). Í dýrum, finnst einungis smávægilegt magn af óbreyttu pioglitazóni í þvagi eða saur. Helmingunartími óbreytts pioglitazóns í plasma í mönnum er 5 til 6 tímar og helmingunartími allra virkra umbrotsefna þess er 16 til 23 tímar.

### Aldraðir

Lyfjahvörf eftir að stöðug þéttni hefur náðst er svipuð meðal sjúklinga 65 ára og eldri og hjá ungum sjúklingum.

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þéttni pioglitazóns og umbrotsefna þess í plasma er lægri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum, en eftir inntöku er úthreinsun pioglitazóns svipuð. Því er þéttni af fríu (óbundið) pioglitazóni óbreytt.

## Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Heildar plasmabéttni pioglitazóns er óbreytt, en með auknu dreifirúmmáli. Innri úthreinsun er því lægri og tengist hækkun á fríu pioglitazóni.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum, hundum og öpum, fannst aukning á rúmmáli plasma, blóðleysi og afturkvæm utanmiðju ofstækkun hjarta. Auk þess fundust aukin fituupphleðsla og fituiferð. Þessi einkenni fundust í öllum dýrategundunum við plasmabéttni sem er  $\leq 4$  sinnum hærrí en við klíníska notkun. Í dýrarannsóknum á pioglitazóni sáust greinilegar hömlur á vexti fósturs. Það var rakið til verkunar pioglitazóns sem dregur bæði úr hækkun insúlíns í blóði á meðgöngu og auknu insúlínviðnámi á meðgöngu, sem dregur úr aðgengi fóstursins að efnum sem eru nauðsynleg fyrir vöxt þess.

Í yfirgrípsmiklum rannsóknum *in vivo* og *in vitro* fundust engin merki um að pioglitazón hefði eiturverkanir á erfðaeftni. Aukin tíðni ofvaxtar (karl- og kvendýr) og æxla (karldýr) á himnuvef í þvagblöðru fannst hjá rottum sem fengu pioglitazón í allt að 2 ár.

Gengið var út frá því að myndun og tilvist þvagfærasteina og eftirfylgjandi eiting og ofvöxtur væru orsök æxlisvaxtar hjá karlkyns rottum. Rannsókn á orsökum sjúkdómsins hjá karlkyns rottum, sem stóð yfir í 24 mánuði, sýndi að gjöf pióglítazóns leiddi til aukinnar tíðni ofvaxtar í þvagblöðru. Þvagsýring með mataræði dró marktækt úr tíðni æxla en kom þó ekki að fullu í veg fyrir nýmyndun æxla. Þegar örkrystallar voru til staðar jókst ofvöxtur en það var þó ekki talin meginástæða ofvaxtarins. Ekki er hægt að útiloka mikilvægi þessara niðurstaðna um æklsvaldandi áhrif hjá karlkyns rottum fyrir menn.

Ekki fundust nein merki um ælismyndun hjá músum af báðum kynjum. Ofvöxtur í þvagblöðru fannst ekki hjá hundum eða öpum eftir allt að 12 mánaða meðferð með pioglitazóni.

Í dýramódeli fyrir arfgeng kirtilsepager (adenomatous polyposis, FAP), jók meðferð með tveim öðrum thiazolidinedíonum fjölda æxla í ristli. Þýðing þessara breytinga er óþekkt.

Mat á áhættu fyrir lífríkið: Ekki er sátt ráð fyrir neinum áhrifum á lífríkið af klínískri notkun pioglitazóns.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Carmellosa kalsíum  
HýdroxýpropýlsellulósiHýdroxýpropýlsellulósiLaktósa einhýdrat  
Magnesíumsterat

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.



## 6.5 Gerð íláts og innihald

PA/ál/PVC/ál þynnupakkningum með 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 1. HEITI LYFS

Sepioglin 45 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 45 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni:

Hver tafla inniheldur 110,596 mg af laktósaeinhýdrati (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar, kringlóttar, flatar töflur með upphleypt „45“ á annarri hliðinni og þvermál u.þ.b. 8,0 mm..

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Pioglitazón er ætlað sem annar eða þriðji valkostur við meðferðar á sykursýki af tegund 2 eins og lýst er hér fyrir neðan:

#### Í einlyfjameðferð

- hjá fullorðnum sjúklingum (sérstaklega of þungum sjúklingum) þar sem breytt mataræði og líkamsrækt hafa ekki sýnt viðunandi áhrif á blóðsykurstjórn og metformín á ekki við vegna frábendinga eða óþols.

#### Til inntöku í tveggja lyfja meðferð samhliða

- metformíni, hjá fullorðnum sjúklingum (sérstaklega of þungum sjúklingum) með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir að sjúklingur hafi fengið hæstu þolanlega skammta af metformíni í einlyfjameðferð
- súlfónýlúrea, einöngu fyrir fullorðna sjúklinga sem hafa óþol fyrir metformíni eða mega ekki nota metformín vegna frábendinga við notkun þess, með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir að sjúklingur hafi fengið hæstu þolanlega skammta af súlfónýlúrea í einlyfjameðferð.

#### Til inntöku í þriggja lyfja meðferð samhliða

- metformíni og súlfónýlúrea, hjá fullorðnum sjúklingum (sérstaklega of þungum sjúklingum) með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir að sjúklingur hafi fengið tveggja lyfja meðferð til inntöku.

Pioglitazón er einnig ætlað til samhliða meðferðar með insúlíni hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þegar ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðsykri á insúlín meðferð og metformín á ekki við vegna frábendinga eða ef sjúklingur þolir ekki metformín (sjá kafla 4.4).

Skoða á sjúklinga 3 til 6 mánuðum eftir að meðferð með píoglitazón er hafin, til að tryggja að svörun við meðferðinni sé viðunandi (t.d. lækkun á HbA1c-gildum). Hætta skal meðferð með píoglitazóni hjá sjúklingum sem ekki sýna viðunandi svörun. Í ljósi hugsanlegrar áhættu við langtíameðferð ættu þeir sem ávísa lyfinu að staðfesta við síðari reglubundnar skoðanir að um viðvarandi ávinning af píoglitazóni sé að ræða (sjá kafla 4.4).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Pioglitazónmeðferð má hefja með 15 mg eða 30 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn stighækkandi upp í 45 mg einu sinni á dag.

Í samhliða meðferð með insúlíni geta skammtar af insúlíni verið óbreyttir þegar pioglitazóni er bætt við meðferðina. Ef sjúklingur lýsir blóðsykursfalli, skal lækka skammtinn af insúlíni.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2). Læknar skulu hefja meðferð með lægsta fánlega skammti og auka skammtinn smám saman, einkum þegar pioglitazón er notað ásamt insúlíni (sjá kafla 4.4 Vökvasöfnun og hjartabilun).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun >4 ml/mín.) (sjá kafla 5.2). Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um skammta fyrir sjúklinga í blóðskilun, þess vegna ætti ekki að gefa slíkum sjúklingum pioglitazón.

#### *Skert lifrarárfsemi*

Pioglitazón skal ekki gefið sjúklingum með skerta lifrarárfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkuþing pioglitazóns hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Pioglitazón töflur eru til inntöku einu sinni á dag án tillits til máltíða. Töflurnar skal gleypa með glasi af vatni.

## 4.3 Frábendingar

Pioglitazón má ekki gefa sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna
- hjartabilun eða sögu um hjartabilun (NYHA stig I-IV)
- skerta lifrarárfsemi
- ketónblóðsýringu af völdum sykursýki
- krabbamein í þvágblöðru eða sögu um krabbamein í þvágblöðru
- sýnilegt blóð í þvagi sem ekki hefur verið rannsakað

## 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

### *Vökvasöfnun og hjartabilun*

Pioglitazón getur valdið vökvasöfnun, sem getur aukið eða framkallað hjartabilun. Þegar verið er að meðhöndla sjúklinga sem hafa að minnsta kosti einn áhættuþátt hjartabilunar (hafa t.d. fengið hjartadrep eða kransæðasjúkdóm með einkennum eða eru aldraðir), skulu læknar byrja á lægsta mögulega skammti og auka svo skammtinn smám saman. Við skoðun sjúklinga skal leitað að

merkjum og einkennum hjartabilunar, þyngdaraukningar og bjúgs, sérstaklega hjá þeim sem hafa skerta hjartastarfsemi. Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá hjartabilun þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða gefið sjúklingum með sögu um hjartabilun. Þegar pioglitazón er gefið samhliða insúlíni skal fylgjast með einkennum hjá sjúklingi um hjartabilun, þyngdaraukningu og bjúg. Þar sem bæði insúlín og pioglitazón hafa verið tengd við vökvæðun, gæti samhliða gjöf þeirra aukið hættu á bjúg. Meðferð með pioglitazóni skal hætt ef vart verður hrakandi hjartastarfsemi.

Frankvæmd var langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi sem tók til sjúklinga yngri en 75 ára með sykursýki af tegund 2 og alvarlega æðasjúkdóma. Pioglitazóni eða lyfleysu var bætt við núverandi meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum í allt að 3,5 ár. Rannsóknin sýndi fram á fjölgun tilfella um hjartabilun, hins vegar leiddi þetta ekki til fjölgun dauðsfalla í rannsókninni.

#### *Aldraðir*

Gæta skal varúðar þegar íhuguð er notkun samhliða insúlíni hjá ölduðum vegna aukinnar hættu á alvarlegri hjartabilun.

Í ljósi aldurstengdrar áhættu (einkum krabbamein í þvagblöðru, beinbrot og hjartabilun), skal íhuga hlutfall ávinnings og áhættu vandlega hjá öldruðum, fyrir meðferð og meðan á þenni stendur.

#### *Krabbamein í þvagblöðru*

Í safngreiningu á klínískum samanburðarrannsóknum kom fram að oftta var tilkynnt um krabbamein í þvagblöðru hjá sjúklingum sem fengu pioglitazón (19 tilvik meðal 12506 sjúklinga; 0,15%) en í samanburðarhópum (7 tilvik meðal 10212 sjúklinga; 0,07%), áhættuhlutfall=2,64 (95% öryggismörk 1,11-6,31, P=0,029). Þegar búið var að útiloka sjúklinga sem höfðu fengið rannsóknarlyf skemur en eitt ár þegar krabbamein í þvagblöðru greindist stóðu eftir 7 tilvik (0,06%) í hópnum sem fékk pioglitazón og 2 tilvik (0,02%) í samanburðarhópum. Tiltæk faraldsfræðileg gögn benda einnig til lítils háttar aukinnar áhættu á krabbameini í þvagblöðru hjá sykursýkisjúklingum sem fengu pioglitazón, einkum þeim sem fengu lyfið í lengsta tíma og hæsta uppsafnaða skammta. Ekki er hægt að útiloka áhættu eftir skamma meðferð.

Meta skal áhættuþætti krabbameins í þvagblöðru áður en meðferð með pioglitazóni er hafin (áhættuþættir eru m.a. aldur, reykingsaga, útsetning fyrir ákveðnum efnum í starfi eða krabbameinslyfjum t.d. cýklófosfamíði eða fyrri geislameðferð á mjaðmasvæði). Rannsaka skal sýnilegt blóð í þvagi áður en meðferð með pioglitazóni er hafin.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef blóð í þvagi eða önnur einkenni, svo sem sársauki við þvaglát eða bráð þvaglátarþörf, kemur fram meðan á meðferð stendur.

#### *Vöktun á lifrarsjálfræfsemi*

Lýst hefur verið mjög sjaldgæfum truflunum á lifrarsjálfræfsemi (sjá kafla 4.8). Því er mælt með að fylgst sé reglulega með lifrarsímum sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með pioglitazóni. Lifrarsím skulu mæld hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin með pioglitazóni. Meðferð með pioglitazóni skal ekki hafin hjá sjúklingum með hækkuð lifrarsím (ALT > 2,5 x efri viðmiðunarmörk) eða ef önnur einkenni um lifrarsjúkdóm finnast.

Eftir að meðferð með pioglitazóni er hafin, er mælt með að lifrarsím séu mæld reglulega samkvæmt klínísku mati. Ef ALT gildið er hækkað í 3 x efri viðmiðunarmörk á meðferðartíma með pioglitazóni, skal mælingin endurtekin eins fljótt og unnt er. Ef ALT gildið er ennþá > 3 x efri viðmiðunarmörk, skal meðferð hætt. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til truflana á lifrarsjálfræfsemi, þar með talin ógleði af óþekktum orsökum, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarleysi og/eða dökkt þvag, skulu lifrarsím mæld. Ákvörðun um hvort pioglitazón meðferð skuli haldið áfram skal tekin með hliðsjón af klínísku mati meðan beðið er eftir niðurstöðum á mælingum lifrarsíma. Ef sjúklingur fær gulu, skal notkun lyfsins hætt.

## Þyngdaraukning

Dæmi eru um skammtaháða þyngdaraukningu í klínískum rannsóknum með pioglitazón, sem gæti stafað af fitusöfnun og í sumum tilvikum tengst vökvassöfnun. Í sumum tilvikum getur þyngdaraukning verið einkenni um hjartabilun, því skal fylgst náið með þyngd. Stjórnun mataræðis er hluti af meðferð sykursýki. Sjúklingum skal ráðlagt að fylgja samviskusamlega ráðgjöf um hitaeningafjölda í mat.

## Blóðsjúkdómafræði

Dæmi eru um væga lækkun meðaltals hemóglóbíns (4% hlutfallsleg lækkun) og hematokritar (4,1% hlutfallsleg lækkun) á meðferðartíma með pioglitazóni, sem er í samræmi við blóðvökvaaukningu. Svipaðar breytingar hafa sést af metformíni (hemóglóbín 3-4% og hematokrit 3,6-4,1% hlutfallsleg lækkun) og í minna mæli hjá sjúklingum sem fengu súlfónýlúrealyf og insúlín (hemóglóbín 1-2% og hematokrit 1-3,2% hlutfallsleg lækkun) í samanburðarrannsóknum við pioglitazón.

## Blóðsykurslækkun

Sem afleiðing af auknu insúlínæmi geta sjúklingar sem fá pioglitazón í tveggja eða þriggja lyfja meðferð til inntöku með súlfónýlúrea, eða í tveggja lyfja meðferð með insúlíni, verið í aukinni hættu á skammtaháðri blóðsykurslækkun og nauðsynlegt getur verið að lækka skammti súlfónýlúrea eða insúlíns.

## Augu

Eftir markaðssetningu á thiazólidíndíónum, þar með talið pioglitazóni, hefur verið tilkynnt um ný tilvik eða versnandi sjónudepilsbjúg vegna sykursýki með minnkandi sjónskerpu. Margir þessara sjúklinga greindu frá samhliða bjúg í útlimum. Ekki er ljóst hvort beint samband er á milli pioglitazóns og sjónudepilsbjúgs, en þeir sem ávísu lyfinu ættu að vera á varðbergi gagnvart mögulegum sjónudepilsbjúg ef sjúklingar lýsa truflun á sjónskerpu, íhuga þarf þá viðeigandi tilvísun til augnlæknis.

## Annað

Heildargreining á tilkynningum um beinbrot sem aukaverkun úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum þar sem þar tóku meira en 8100 sjúklingar sem fengu pioglitazón og 7400 sjúklingar sem fengu meðferð með samanburðarlyfi í allt að 3,5 ár, leiddi í ljós aukna tíðni beinbrota hjá konum.

Brot sást hjá 2,6% kvenna sem tóku pioglitazón samanborið við 1,7% kvenna sem voru meðhöndlaðar með samanburðarlyfi. Engin aukning á tíðni beinbrota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,3%) samanborið við samanburðarlyf (1,5%).

Reiknuð beinbrotatíðni var 1,9 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni og 1,1 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Umframáhætta á brotum sem sást hjá konum í þessu gagnasafni pioglitazóns er þar af leiðandi 0,8 brot á hver 100 sjúklingaár af notkun lyfsins.

Í rannsókninni PROactive sem stóð í 3,5 ár, og mat áhættuna á hjarta- og æðakerfi, urðu 44/870 (5,1%; 1,0 brot á 100 sjúklingaár) konur sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni fyrir brotum, samanborið við 23/905 (2,5%; 0,5 brot á 100 sjúklingaár) kvenna sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Engin aukning á tíðni brota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,7%) samanborið við samanburðarlyf (2,1%).

Íhuga skal áhættuna á brotum við langtíma meðhöndlun kvenna með pioglitazóni.

Egglos geta hafist á ný sem afleiðing af aukinni virkni insúlíns hjá sjúklingum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, sem fá pioglitazón meðferð. Hugsanlegt er að þessir sjúklingar geti orðið þungaðir.

Sjúklingar skulu aðvaraðir um mögulega þungun og ef sjúklingur óskar eftir að verða þungaður eða ef þungun á sér stað, skal meðferð stöðvuð (sjá kafla 4.6).

Nota skal pioglitazón með varúð við samhliða gjöf cýtókróm P450 2C8 hemla (s.s. gemfibrozil) eða örva (s.s. rifampicin). Fylgjast skal náið með blóðsykursstjórnun. Íhuga skal skammtaaðlögun fyrir pioglitazón innan ramma ráðlagðra skammta eða gera breytingar á sykursýkismeðferð (sjá kafla 4.5).

Sepioglin töflur innihalda laktósa mónóhýdrat og skulu þar af leiðandi ekki gefnar sjúklingum með sjaldgæft arfgengt galaktósaóþol, skort á Lapp laktasa eða skert frásog á glúkósa-galaktósa.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglitazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfhrif né lyfjahvörf digoxíns, warfaríns, phenprocoumon og metformíns. Samhliða gjöf pioglitazóns með sulfónýlúrealyfjum virðist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf þeirra. Rannsóknir á mönnum benda ekki til virkjunar á aðal örvanlegum cýtókrómum P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt hömlun á neina af undirflokkum cýtókróms P450. Ekki er að vænta milliverkana við efni sem eru umbrotin af þessum ensímum, t.d. getnaðarvarnartöflur, ciclosporin kalsíumgangalokar og HMGCoA reductasa hemlar.

Greint hefur verið frá þrefaldri hækkun á AUC fyrir pioglitazón við samtímu gjöf pioglitazóns og gemfibrozils (sem er cýtókróm P450 2C8 hemill). Hugsanlega þarf því að lækka skammta pioglitazóns þegar það er gefið með gemfibrozil þar sem aukin hætta er á skammtaáðum aukaverkunum. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4). Samtíms gjöf pioglitazóns og rifampicins (sem er cýtókróm P450 2C8 örvi) hefur leitt til 54% lækkunar á AUC fyrir pioglitazón. Hugsanlega þarf því að auka skammta pioglitazón þegar það er gefið með rifampicini. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### *Meðganga*

Ekki eru fyrirbyggjandi nægar upplýsingar til að ákvarða öryggi pioglitazóns á meðgöngu. Í dýraránnsóknunum á pioglitazóni sáust greinilegar hömlur á vexti fósturs. Það var rakið til verkunar pioglitazóns sem dregur bæði úr hækun insúlíns í blóði á meðgöngu og auknu insúlínviðnámi á meðgöngu, sem dregur úr aðgangi fóstursins að efnum sem eru nauðsynleg fyrir vöxt þess. Gildi þessarar verkunar hjá mönnum er óljóst og því ætti ekki að nota pioglitazón á meðgöngu.

##### *Brjóstgjöf*

Pioglitazón hefur fundist í mjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort pioglitazón er skilið út í brjóstamjólk. Því ætti ekki að gefa konum með barn á brjósti pioglitazón.

##### *Frjósemi*

Í dýraránnsóknunum á frjósemi komu engin áhrif fram á mökunar-, þungunar- eða frjósemistuðla.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sepioglin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sjóntruflunum ættu hinsvegar að gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir með meiri tíðni en af lyfleysu (> 0,5%) og meira en einstök tilvik í tvíblindum rannsóknunum eru taldar upp hér að neðan eftir MedRA flokkunarkerfi eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind þannig: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til

< 1/100); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru algengustu og alvarlegustu aukaverkanir taldar upp fyrst.

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana pioglitazóns samkvæmt meðferðaráætlun				
	Einlyfja- meðferð	Samsetningar			
		ásamt metformíni	ásamt súlfónýl- úrea	ásamt metformíni og súlfónýl- úrea	ásamt insúlíni
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>					
sýking í efri loftvegum	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar
berkjubólga					algengar
skútabólga	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar
<b>Blóð og eitlar</b>					
blóðleysi		algengar			
<b>Efnaskipti og næring</b>					
blóðsykurs-lækkun			sjaldgæfar	mjög algengar	algengar
aukin matarlyst			sjaldgæfar		
<b>Taugakerfi</b>					
minnkað húðskyn (hypoesthesia)	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar
höfuðverkur		algengar	sjaldgæfar		
sundl			algengar		
svefnleysi	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar
<b>Augu</b>					
sjóntruflanir <sup>1</sup>	algengar	algengar	sjaldgæfar		
sjóndeþilsbjúgur <sup>2</sup>	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
<b>Eyru og vöndurhús</b>					
svimi			sjaldgæfar		
<b>Hjarta</b>					
hjärtabilun <sup>3</sup>					algengar
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</b>					
krabbamein í þvágblöðru	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>					
mæði					algengar
<b>Meltingarfæri</b>					
uppþemba		sjaldgæfar	algengar		
<b>Húð og undirhúð</b>					
aukin			sjaldgæfar		

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana pioglitazóns samkvæmt meðferðaráætlun				
	Einlyfja- meðferð	Samsetningar			
		ásamt metformíni	ásamt súlfónýl- úrea	ásamt metformíni og súlfónýl- úrea	ásamt insúlíni
svitamyndun					
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>					
beinbrot <sup>4</sup>	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar
liðverkur		algengar		algengar	algengar
bakverkur					algengar
<b>Nýru og þvagfæri</b>					
blóð í þvagi		algengar			
sykur í þvagi			sjaldgæfar		
prótein í þvagi			sjaldgæfar		
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>					
stinningar- vandamál		algengar			
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>					
bjúgur					mjög algengar
þreyta			sjaldgæfar		
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>					
þyngdaraukning <sup>5</sup>	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar
hækkun kreatín fosfókínasa í blóði				algengar	
hækkaður mjólkursýru dehýdrógenasi			sjaldgæfar		
hækkaður alanínamínó transferasi <sup>6</sup>	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt

<sup>1</sup> Aðallega hefur borið á sjóntruflunum í byrjun meðferðar og hefur það verið tengt breytingum á blóðsykri vegna tímabundinna breytinga á tútnun (turgidity) og ljósbrotstuðli augasteinsins eins og sést hjá öðrum lyfjum sem lækka blóðsykur.

<sup>2</sup> Í klínískum samanburðarrannsóknum sem stóðu í eitt ár var bjúgi lýst hjá 6-9% sjúklinga sem fengu pioglitazón. Tíðni bjúgs í samanburðarhópum (súlfónýlúrea, metformín) var 2-5%. Bjúgurinn var almennt vægur til miðlungs og leiddi venjulega ekki til að meðferð væri hætt.

<sup>3</sup> Í samanburðarrannsóknum hefur tíðni tilkynninga um hjartabilun verið sú sama hjá hópnum sem fengu pioglitazón eins og lyfleysu, metformín og súlfónýlúrea, en var aukin þegar lyfið var gefið samhliða insúlíni. Í langtímarannsókn á sjúklingum með alvarlega æðasjúkdóma var tíðni alvarlegrar hjartabilunar 1,6% hærri þegar pioglitazóni var bætt við insúlínmeðferð samanborið við lyfleysu. Hins vegar leiddi þetta ekki til fjölgun dauðsfalla í rannsókninni. Hjartabilun hefur einstaka sinnum verið



tilkynnt eftir markaðssetningu pioglitazóns, en oftast þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun.

<sup>4</sup> Gerð var heildargreining (pooled analysis) á tilkynningum um beinbrot úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum hjá meira en 8100 sjúklingum sem fengu meðferð með pioglitazóni og 7400 sem fengu samanburðarmeðferð og stóðu rannsóknirnar yfir í allt að 3,5 ár. Hærrí tíðni brota sást hjá konum sem tóku pioglitazón (2,6%) en samanburðarlyf (1,7%). Engin aukning á tíðni beinbrota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,3%) samanborið við samanburðarlyf (1,5%).

Í rannsókninni PROactive sem stóð í 3,5 ár, urðu 44/870 (5,1%) konur sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni fyrir brotum samanborið við 23/905 (2,5%) kvenna sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Engin aukning á tíðni brota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,7%) samanborið við samanburðarlyf (2,1%).

<sup>5</sup> Í samanburðarrannsóknum við virkt efni var meðalþyngdaraukning með pioglitazóni í einlyfjameðferð 2-3 kg á einu ári. Sambærilegar niðurstöður sást hjá hópnum sem fékk virka efnið súlfónýlúrea. Í rannsóknum á samsettri meðferð þar sem pioglitazóni var bætt við metformín var meðalþyngdaraukningin á einu ári 1,5 kg og 2,8 kg þegar því var bætt við súlfónýlúrea. Í samanburðarhópnum var meðalþyngdaraukningin 1,3 kg þegar súlfónýlúrea var bætt við metformín og sjúklingarnir léttust að meðaltali um 1,0 kg þegar metformíni var bætt við súlfónýlúrea.

<sup>6</sup> Í klínískum rannsóknum með pioglitazón var tíðni tilfella þar sem ALT hækkun var meiri en þreföld efri viðmiðunarmörk jöfn lyfleysu en færri en sást í samanburðarhópnum með metformíni eða súlfónýlúrea. Meðalgildi lifrarensíma lækkaði við pioglitazón meðferð. Mjög sjaldgæf tilfelli af hækkuðum lifrarensímum og truflaðri lifrarstarfsemi hafa átt sér stað eftir markaðssetningu. Enda þótt mjög sjaldgæf dæmi séu um að sjúklingar hafi látist, hefur ekki verið sýnt fram á tengsl þar á milli.

#### 4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa sjúklingar tekið hærrí skammta af pioglitazóni en 45 mg daglega sem er stærsti ráðlagður skammtur. Stærsti skammtur sem hefur verið tilkynntur er 120 mg/dag í fjóra daga og síðan 180 mg/dag í sjö daga, en tengdist öngum einkennum.

Blóðsykursfall getur orðið, ef lyfið er gefið samhliða súlfónýlúrealyfjum eða insúlíni. Fylgjast skal með einkennum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð við ofskömmun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf notuð gegn sykursýki, blóðsykurslækkandi lyf, önnur en insúlín; ATC flokkur: A10BG03.

Áhrif pioglitazóns kunna að stafa af minna insúlínviðnámi. Verkun pioglitazóns virðist stafa af örvun sértækra kjarnaviðtaka (peroxisome proliferator activated receptor gamma), sem leiðir til meira næmis fyrir insúlíni í lifrar-, fitu- og vöðvafrumum stoðkerfis í dýrum. Sýnt hefur verið fram á að meðferð með pioglitazóni dregur úr losun glúkósu frá lifur og eykur útlæga nýtingu glúkósu þegar um er að ræða aukið insúlínviðnám.

Stjórnun blóðsykurs, bæði fastandi og eftir máltíðir, batnaði hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Bætt stjórnun blóðsykurs tengist lægri þéttni insúlíns, bæði fastandi og eftir máltíðir. Klínísk rannsókn, þar sem bornar voru saman einlyfjameðferðir með pioglitazóni og gliclazidi, var lengd í tvö ár til þess að meta tíma þar til meðferð bregst (skilgreint sem þegar  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  eftir fyrstu sex mánuðina í meðferð). Kaplan-Meier greining sýndi styttri tíma þar til meðferð brást hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með gliclazidi samanborið við pioglitazón. Eftir tvö ár var stjórnun blóðsykurs (skilgreint sem  $HbA_{1c} < 8\%$ ) viðhaldið hjá 69% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pioglitazóni

samanborið við 50% sjúklinga á gliclazídi. Í rannsókn á samsettri meðferð sem stóð í tvö ár og samanburður gerður milli pioglitazóns og gliclazíds þegar þeim var bætt við metformín var stjórnun blóðsykurs svipuð milli meðferðarhópa eftir eitt ár þegar hún var mæld sem meðalbreyting frá grunnlínu í HbA<sub>1c</sub>. HbA<sub>1c</sub> hækkaði hægar hjá pioglitazóni en hjá gliclazídi meðan á seinna árinu stóð.

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu, var sjúklingum, sem höfðu ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir þriggja mánaða kjörmeðferð með insúlíni, slembiraðað á pioglitazón eða lyfleysu í 12 mánuði. Meðaltalslækkun á HbA<sub>1c</sub> var 0,45% hjá þeim sem fengu pioglitazón samanborið við þá sem héldu áfram á insúlíni einu sér, einnig var insúlínskammtur lækkaður hjá þeim sem fengu pioglitazón.

Greining á insúlínviðnámi (HOMA analysis, homeostasis model assessment) sýnir að pioglitazón bætir virkni beta frumna og eykur insúlínnæmi. Klínískar rannsóknir sem hafa staðið í tvö ár sýna að þessi áhrif haldast.

Í klínískri rannsókn sem stóð í eitt ár var stöðug tölfræðilega marktæk lækkun á albumín/kreatínín hlutfallinu borið saman við grunnlínu með pioglitazóni.

Áhrif pioglitazóns (45 mg skammtur í eins lyfs meðferð samanborið við lyfleysu) voru rannsökuð í lítilli 18 vikna meðferð hjá sjúklingum með tegund 2 sykursýki. Pioglitazón tengdist marktækt þyngdaraukningu. Innyflafita minnkaði marktækt en massi kvíðfitu jókst. Svipaðar breytingar í fitudreifingu líkamans hafa verið tengdar bættu insúlínnæmi. Í flestum klínískum rannsóknum, lækkuðu heildar plasma þriglýseríðar og fríar fitusýrur og gildi HDL-kólesteróls hækkuðu samanborið við lyfleysu, en lítil aukning fannst á gildum LDL-kólesteróls sem þó var ekki tölfræðilega marktæk.

Í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að tvö ár lækkaði pioglitazón heildar þriglýseríða, fríar fitusýrur í plasma og hækkaði gildi HDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu, metformín eða gliclazid. Pioglitazón olli ekki tölfræðilega marktækri lækkun á gildum LDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu en lækkun sást hjá metformíni og gliclazídi. Í rannsókn sem stóð í 20 vikur lækkaði pioglitazón of há gildi þriglýseríða eftir máltíð með því að draga úr frásogi og myndun þriglýseríða í lifur jafnframt því að lækka þriglýseríða fastandi. Þessi áhrif voru óháð áhrifum pioglitazóns á stjórnun blóðsykurs og voru tölfræðilega marktækt frábrugðin glibenclamídi.

Í PROactive, langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi, voru 5238 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og alvarlega æðasjúkdóma í stórum æðum, með slembiröðun settir á meðferð í allt að 3,5 ár með pioglitazóni eða lyfleysu, til meðótar við meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum sem var þegar til staðar. Meðalaldur rannsóknarþýðisins var 62 ár; meðaltímalengd sykursýki var 9,5 ár. Um það bil þriðjungur sjúklinganna fengu insúlín í samhliða meðferð með metformíni og/eða súlfónýlúrea. Skilyrði fyrir þátttöku voru að sjúklingar hefðu fengið eitt eða fleiri af eftirfarandi: hjartadrep, heilablóðfall, hjartaþræðingu eða hjáveituaðgerð, bráða kransæðastíflu, kransæðasjúkdóm, eða teppusjúkdóm í tillegum slagæðum. Nær helmingur sjúklinganna höfðu fengið hjartadrep og u.þ.b. 20% höfðu fengið heilablóðfall. Um helmingur rannsóknarþýðisins uppfyllti að minnsta kosti tvö inntökuskilyrða um hjarta- og æðasjúkdómasögu. Nær allir þátttakendur (95%) voru á meðferð með hjarta- og æðalyfjum (betablokkum, ACE hemlum, angíótensín II blokkum, kalsíumgangalokum, nítrötum, þvagræsilyfjum, aspiríni, statínunum, fíbrötum).

Enda þótt rannsóknin hafi brugðist hvað varðar aðal endapunkt hennar, sem var samsettur úr dauðsföllum af öllum orsökum, hjartadrepum án dauðsfalls, heilablóðfalli, bráðri kransæðastíflu, alger aflimun fótleggjar, kransæðavíkkun og víkkun æða í fótleggjum, þá benda niðurstöðurnar til þess að notkun pioglitazón hafi engin langtímaáhrif á hjarta- og æðakerfið. Hins vegar jókst tíðni bjúgs, þyngdaraukningar og hjartabilunar. Ekki kom fram fjölgun dauðsfalla vegna hjartabilunar.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á pioglitazóni hjá öllum undirhópum barna með sykursýki af tegund 2. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Pioglitazón frásogast hratt eftir inntöku og næst hámarksþéttni óbreytts pioglitazóns í plasma venjulega 2 tímum eftir inntöku. Plasmáþéttni var skammtaháð við skammta á bilinu 2-60 mg. Stöðug þéttni næst eftir 4-7 daga inntöku. Endurteknir skammtar valda ekki uppsöfnun lyfsins eða umbrotsefna. Matur hefur ekki áhrif á frásog. Aðgengi er meira en 80%.

### Dreifing

Áætlað dreifirúmmál hjá mönnum er 0,25 l/kg.

Pioglitazón og öll virk umbrotsefni eru mikið próteinbundin (> 99%).

### Umbrot

Pioglitazón er mikið umbrotið í lifur með hýdroxýleringu alifatískra metýlen hópa, sem fer aðallega um cytókróm P450 2C8, þrátt fyrir að önnur isoform geti tengst umbrotum í minna mæli. Þrjú af sex þekktum umbrotsefnum eru virk (M-II, M-III og M-IV). Þegar tekið hefur verið tillit til virkni, þéttni og próteinbindingar eru pioglitazón og umbrotsefni M-III jafn virk. Á sama grundvelli er M-IV u.þ.b. þrefalt virkara en pioglitazón, en virkni M-II eru minnst.

*In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt nein merki þess að pioglitazón hefði neinn af undirflokkum cytókróms P450. Engin örvun finnst á helstu örvanlegu P450 isoenýmum 1A, 2C8/9 og 3A4 í mönnum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglitazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfhrif né lyfjahvörf digoxíns, warfaríns, phenprocoumon og metformíns. Sýnt hefur verið fram á aukningu á styrk pioglitazóns í plasma þegar það er gefið samhliða gemfibrozili (sem er cytókróm P450 2C8 hemill), en minnkun á styrk pioglitazóns í plasma þegar það er gefið samhliða rifampicini (P450 2C8 örvi) (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Eftir inntöku geislamerkts pioglitazóns í mönnum, voru heimtur á geislavirkni aðallega í saur (55%) og í minna mæli í þvagi (45%). Öðrum, finnst einungis smávægilegt magn af óbreyttu pioglitazóni í þvagi eða saur. Helmingunartími óbreytts pioglitazóns í plasma í mönnum er 5 til 6 tímar og helmingunartími allra virkra umbrotsefna þess er 16 til 23 tímar.

### Aldraðir

Lyfjahvörf eftir að stöðug þéttni hefur náðst er svipuð meðal sjúklinga 65 ára og eldri og hjá ungum sjúklingum.

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þéttni pioglitazóns og umbrotsefna þess í plasma er lægri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum, en eftir inntöku er úthreinsun pioglitazóns svipuð. Því er þéttni af fríu (óbundið) pioglitazóni óbreytt.

### Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Heildar plasmáþéttni pioglitazóns er óbreytt, en með auknu dreifirúmmáli. Innri úthreinsun er því lægri og tengist hækkun á fríu pioglitazóni.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum, hundum og öpum, fannst aukning á rúmmáli plasma, blóðleysi og afturkvæm utanmiðju ofstækkun hjarta. Auk þess fundust aukin fituupphleðsla og fituiferð. Þessi einkenni fundust í öllum dýrategundunum við plasmabéttni sem er  $\leq 4$  sinnum hærri en við klíníska notkun. Í dýrarannsóknum á pioglitazóni sáust greinilegar hömlur á vexti fósturs. Það var rakið til verkunar pioglitazóns sem dregur bæði úr hækkun insúlíns í blóði á meðgöngu og auknu insúlínviðnámi á meðgöngu, sem dregur úr aðgengi fóstursins að efnum sem eru nauðsynleg fyrir vöxt þess.

Í yfirgripsmiklum rannsóknum *in vivo* og *in vitro* fundust engin merki um að pioglitazón hefði eiturverkanir á erfðaefni. Aukin tíðni ofvaxtar (karl- og kvendýr) og æxla (karldýr) í himnuvef í þvagblöðru fannst hjá rottum sem fengu pioglitazón í allt að 2 ár.

Gengið var út frá því að myndun og tilvist þvagfærasteina og eftirfylgjandi erting og ofvöxtur væru orsök æxlisvaxtar hjá karlkyns rottum. Rannsókn á orsökum sjúkdómsins hjá karlkyns rottum, sem stóð yfir í 24 mánuði, sýndi að gjöf píóglítazóns leiddi til aukinnar tíðni ofvaxtar í þvagblöðru. Þvagsýring með mataræði dró marktækt úr tíðni æxla en kom þó ekki að fullu í veg fyrir nýmyndun æxla. Þegar örkrystallar voru til staðar jókst ofvöxtur en það var þó ekki talin meginástæða ofvaxtarins. Ekki er hægt að útiloka mikilvægi þessara niðurstaðna um æxlisvaldandi áhrif hjá karlkyns rottum fyrir menn.

Ekki fundust nein merki um ælismyndun hjá músum af báðum kynjum. Ofvöxtur í þvagblöðru fannst ekki hjá hundum eða öpum eftir allt að 12 mánaða meðferð með pioglitazóni.

Í dýramódeli fyrir arfgeng kirtilsepager (adenomatous polyposis, FAP), jók meðferð með tveim öðrum thiazolidinedionum fjölda æxla í ristli. Þýðing þessara breytinga er óþekkt.

Mat á áhættu fyrir lífríkið: Ekki er gert ráð fyrir neinum áhrifum á lífríkið af klínískri notkun pioglitazóns.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Carmellosa kalsíum  
Hýdroxýpropýlsellulósi  
Laktósa einhýdrat  
Magnesíumsterat

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

PA/ál/PVC/ál þynnupakkningum með 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Specifar S.A.  
1, 28 Octovriou str.  
Ag. Varvara  
EL-123 51 Athens,  
Grikkland

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, sem lýst er í kafla 1.8.1. í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

### Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal innan eins mánaðar frá því að samþykki framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins liggur fyrir, skila áætlun um áhættustjórnun sem felur í sér aðgerðir til að lágmarka áhættu, eins og lýst er nánar hér fyrir neðan, í samræmi við kröfur sem gerðar eru fyrir viðmiðunarlyfið.

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaráðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun, eins og fram mun koma í áætlun um áhættustjórnun sem senda skal inn og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærsla áætlun um áhættustjórnun:

- þegar nýjar upplýsingar berast sem gætu haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

### Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Leggja skal fram samantekt um öryggi lyfsins samkvæmt áætlun um skil á samantektum um öryggi fyrir viðmiðunarlyfið.

## • FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Markaðsleyfishafinn skal útbúa fræðslupakka ætlaðan öllum læknum sem búist er við að ávísi/noti pioglitazón. Áður en leiðbeiningum til lækna er dreift skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi, varðandi innihald og form fræðsluefnis og samskiptaáætlun.

- Þessum fræðslupakka er ætlað að auka skilning á mikilvægum áhættuþáttum tengdum krabbameini í þvagblöðru og hjartabilun sem komið hafa fram og öllum ráðleggingum sem ætlaðar eru til að hámarka hlutfall ávinnings-áhættu hjá sjúklingi.

- Fræðslupakkinn til lækna skal innihalda: Samantekt á eiginleikum lyfs, fylgiseðil og leiðbeiningar um ávísun lyfsins.

Í leiðbeiningum um ávísun lyfsins skal vekja athygli á eftirfarandi:

- Viðmiðunarreglum varðandi val á sjúklingum, þ.m.t. að piglitazón skuli ekki nota sem fyrsta valkost við meðferð (first line therapy) og að leggja áherslu á að þörf sé á reglulegu mati á ávinningi af meðferðinni.
- Hættunni á krabbameini í þvagblöðru og viðeigandi ráðleggingum varðandi lágmörkun áhættu.
- Hættunni á hjartabilun og viðeigandi ráðleggingum varðandi lágmörkun áhættu.
- Varúðarreglum við notkun hjá öldruðum í ljósi aldurstengdrar áhættu (einkum krabbameini í þvagblöðru, beinbrotum og hjartabilun).

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. ÁLETRANIR**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Sepioglin 15 mg töflur

Pioglitazón

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa mónóhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
30 töflur  
50 töflur  
56 töflur  
90 töflur  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETTRI**

Sepioglin 15 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Sepioglin 30 mg töflur

Pioglitazón

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 30 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa mónóhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
30 töflur  
50 töflur  
56 töflur  
90 töflur  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRÁÐLETRI**

Sepioglin 30 mg

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Sepioglin 45 mg töflur

Pioglitazón

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 45 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð).

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa mónóhýdrat. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
30 töflur  
50 töflur  
56 töflur  
90 töflur  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGIÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRÁÐLETRI**

Sepioglin 45 mg

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Sepioglin 15 mg töflur

Pioglitazón

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vaia S.A (logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fymist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD (FYRIR DAGATALSPAKKNINGAR)**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Sepioglin 30 mg töflur

Pioglitazón

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vaia S.A (logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fymist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ (FYRIR DAGATALSPAKKNINGAR)**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Sepioglin 45 mg töflur

Pioglitazón

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vaia S.A (logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fymist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD (FYRIR DAGATALSPAKKNINGAR)**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEÐILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### Sepioglin 15 mg töflur Pioglitazón

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Sepioglin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Sepioglin
3. Hvernig taka á Sepioglin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sepioglin
6. Aðrar upplýsingar

### 1. UPPLÝSINGAR UM SEPIOGLIN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Sepioglin inniheldur pioglitazón. Það er sykursýkilyf sem er notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2 (insúlínóháð), þegar metformín hentar ekki eða árangur af notkun þess hefur ekki verið fullnægjandi. Þessi tegund sykursýki kemur venjulega fram á fullorðinsárum.

Sepioglin aðstoðar við stjórnun blóðsykurs með því að stuðla að betri nýtingu þess insúlíns sem líkaminn framleiðir, ef þú ert með sykursýki af tegund 2. Læknirinn mun athuga hvort Sepioglin er að virka 3 til 6 mánuðum eftir að þú byrjar að taka það.

Sepioglin má nota eitt sér hjá sjúklingum sem ekki geta tekið metformín og þegar meðferð með mataræði og líkamsrækt hefur ekki dugað til að ná stjórn á blóðsykri, eða ásamt meðferð með öðrum lyfjum (svo sem með metformíni, sulónýlurealyfjum eða insúlíni) sem ekki hefur skilað fullnægjandi árangri við stjórnun blóðsykurs.

### 2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA SEPIOGLIN

#### Ekki má taka Sepioglin

- ef þú ert með ofnæmi fyrir pioglitazóni eða einhverju öðru innihaldsefni í Sepioglin.
- ef þú ert með hjartabilun eða hefur einhverntíma haft hjartabilun.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú hefur fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem veldur skyndilegu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum).
- ef þú ert með eða hefur haft krabbamein í þvagblöðru.
- ef þú ert með blóð í þvagi sem læknirinn hefur ekki rannsakað.

#### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Sepioglin taflna

Áður en þú byrjar að taka lyfið skaltu láta lækninn vita

- ef þú safnar vökva eða ert með vandamál vegna hjartabilunar, einkum ef þú ert eldri en 75 ára.
- ef þú ert með ákveðna gerð af augnsjúkdómi sem tengist sykursýki og kallast sjónudepilsbjúgur (bólga í aftanverðu auganu).
- ef þú ert með blöðrur á eggjastokkunum (fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum). Líkur á þungun gætu aukist vegna þess að þú gætir haft egglos aftur þegar þú tekur Sepioglin. Notaðu viðeigandi getnaðarvarnir til að forðast óæskilega þungun, ef þetta á við um þig.

- ef þú hefur einkenni í frá lifur eða hjarta. Áður en þú byrjar að taka Sepioglin verður tekin blóðprufa til að kanna lifrarstarfsemi hjá þér. Þetta próf verður hugsanlega endurekið reglulega. Dæmi er um að sjúklingar með langvarandi sykursýki af tegund 2 auk hjartasjúkdóms eða höfðu fengið heilablóðfall, og voru meðhöndlaðir með Sepioglin og insúlíni, hafi fundið fyrir einkennum um hjartabilun. Láttu lækninn vita eins fljótt og hægt er ef þú finnur fyrir einkennum hjartabilunar s.s. óeðlilegri mæði, hraðri þyngdaraukningu eða staðbundnum þjúg.

Ef þú tekur Sepioglin samhliða öðrum lyfjum við sykursýki eru meiri líkur á að blóðsykurinn falli niður fyrir eðlileg mörk (blóðsykurslækkun).

Blóðkornum gæti einnig fækkað hjá þér (blóðleysi).

#### Beinbrot

Fleiri beinbrot komu fram hjá konum (en ekki körlum) sem taka pioglitazón. Læknirinn mun taka tillit til þessa þegar hann meðhöndlar sykursýkina.

#### Börn

Notkun hjá börnum yngri en 18 ára er ekki ráðlögð.

#### Taka annarra lyfja

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa fyllega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Venjulega geturðu haldið áfram að taka önnur lyf á meðan þú færð meðferð með Sepioglin.

Sum lyf eru hinsvegar sérstaklega líkleg til að hafa áhrif á magn sykurs í blóði hjá þér:

- gemfibrozil (notað til að lækka kólesteról)
- rifampicín (notað gegn berklum og öðrum sýkingum)

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur annað hvort þessara. Fylgst verður með blóðsykrinum og hugsanlega þarf að breyta skammtinum af Sepioglin.

#### Ef Sepioglin er tekið með mat eða drykk

Þú mátt taka töflurnar með eða án matar. Gleypjið töflurnar með glasi af vatni.

#### Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækninn vita ef

- þú ert þunguð, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð.
- þú ert með barn á brjósti eða áformar brjóstgjöf.

Læknirinn mun ráðleggja þér um að hætta töku lyfsins.

#### Akstur og notkun véla

Pioglitazón hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, en gætið varúðar ef sjóntruflanir koma fram.

#### Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Sepioglin

Þetta lyf inniheldur laktósaeinhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækninn áður en lyfið er tekið inn.

### 3. HVERNIG TAKA Á SEPIOGLIN

Takið eina 15 mg töflu af pioglitazón daglega. Ef það er nauðsynlegt, getur læknirinn sagt þér að taka annan skammt.

Leitaðu til læknisins ef þér finnst áhrifin af Sepioglin of lítil.

Þegar Sepioglin er tekið með öðru lyfi við sykursýki (svo sem insúlín, chlorpropamid, glibenclamid, gliclazid, tolbutamid) segir læknirinn þér hvort þú þurfir að minnka skammtinn.

Læknirinn mun senda þig reglulega í blóðrannsókn meðan á Sepioglin meðferð stendur til að fylgjast með lifrarstarfsemi.

Ef þú fylgir ráðleggingum um mataræði fyrir sykursjúka, skaltu halda því áfram á meðan þú tekur Sepioglin.

Fylgstu reglulega með líkamsþyngd; ef þú þyngist, skaltu upplýsa lækinn um það.

#### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um af Sepioglin er tekinn**

Ef teknar eru of margar töflur, eða einhver annar eða barn tekur lyfið, hafðu þá strax samband við lækni eða lyfjafræðing. Blóðsykurinn getur fallið niður fyrir eðlileg mörk og hann má hækka með neyslu sykurs. Ráðlagt er að hafa á sér nokkra sykurmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa.

#### **Ef gleymist að taka Sepioglin**

Takið Sepioglin daglega samkvæmt ávísun. Samt sem áður, ef þú gleymir að taka skammt, skaltu bara taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að taka Sepioglin**

Sepioglin skal nota á hverjum degi til þess að það verki á réttan hátt. Ef notkun Sepioglin er hætt, getur blóðsykurinn hækkað. Ræddu við lækinn áður en þú hættir meðferðinni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR**

Eins og við á um öll lyf getur Sepioglin valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúklingar hafa einkum fundið fyrir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Algengt er að hjartabilun hafi komið fram (há 1 til 10 notendum af hverjum 100) hjá sjúklingum sem taka pioglitazón samhliða insúlíni. Einkenni eru óeðlileg mæði, hröð þyngdaraukning eða staðbundin bólga (bjúgur). Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum hafðu samband við lækni þegar í stað, sérstaklega ef þú ert eldri en 65 ára.

Krabbamein í þvagblöðru hefur komið fyrir í sjaldgæfum tilvikum (há 1 til 10 notendum af hverjum 1.000) hjá sjúklingum sem taka pioglitazón. Einkenni eru m.a. blóð í þvagi, sársauki við þvaglát og skyndileg þvaglátsþöf. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skalt þú tala við lækinn eins fljótt og hægt er.

Staðbundin bólga (bjúgur) hefur einnig komið mjög oft fram hjá sjúklingum sem taka pioglitazón samhliða insúlíni. Ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Beinbrot eru algeng (há 1 til 10 notendum af hverjum 100) hjá konum sem taka pioglitazón. Ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Sjóntruflanir vegna bólgu (eða vökva) aftan við auga (tíðni ekki þekkt) hefur einnig komið fram hjá sjúklingum sem taka pioglitazón. Ef þú finnur fyrir þessu einkennum í fyrsta skipti hafðu samband við lækni eins og fljótt og mögulegt er. Einnig, ef þú ert með sjóntruflanir og einkennin versna hafðu samband við lækni eins og fljótt og mögulegt er.

Aðrar aukaverkanir sem fram hafa komið hjá sumum sjúklingum sem taka pioglitazón eru:

algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100)

- sýking í loftvegum
- sjóntruflanir
- þyngdaraukning
- dofi

sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- skútabólga
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi upplýsingum)

- hækkun lifrarensíma

Aðrar aukaverkanir sem fram hafa komið hjá sumum sjúklingum þegar pioglitazón er tekið ásamt öðrum sykursýkilyfjum eru:

mjög algengar (koma fyrir hjá meira en 1 notanda af hverjum 10)

- blóðsykurslækkun

algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100)

- höfuðverkur
- sundl
- liðverkir
- getuleysi
- bakverkur
- mæði
- smávægileg fækkun rauðra blóðkorna
- uppþemba

sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- sykur í þvagi, prótein í þvagi
- hækkun ensíma
- svimi
- aukin svitamyndun
- þreyta
- aukin matarlyst

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

## 5. HVERNIG GEYMA Á SEPIOGLIN

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Sepioglin eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.



## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur Sepioglin

- Virka innihaldsefnið í Sepioglin er pioglitazón. Hver tafla inniheldur 15 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, hýdroxýpropýlsellulósi, karmellosakalsíum og magnesíumsterat.

### Útlit Sepioglin og pakkningastærð

Sepioglin 15 mg töflur eru hvítar, kringlöttar, flatar töflur með upphleypt „15“ á annarri hliðinni og þvermál u.þ.b. 5,5 mm. Töflurnar eru seldar í PA/ál/PVC/ál þynnupakkningum með 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi  
Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Athens, Grikklandi

Framleiðandi  
Specifar S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Athens, Grikklandi

### Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### Sepioglin 30 mg töflur Pioglitazón

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Sepioglin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Sepioglin
3. Hvernig taka á Sepioglin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sepioglin
6. Aðrar upplýsingar

### 1. UPPLÝSINGAR UM SEPIOGLIN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Sepioglin inniheldur pioglitazón. Það er sykursýkilyf sem er notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2 (insúlínóháð), þegar metformín hentar ekki eða árangur af notkun þess hefur ekki verið fullnægjandi. Þessi tegund sykursýki kemur venjulega fram á fullorðinsárum.

Sepioglin aðstoðar við stjórnun blóðsykurs með því að stuðla að betri nýtingu þess insúlíns sem líkaminn framleiðir, ef þú ert með sykursýki af tegund 2. Læknirinn mun athuga hvort Sepioglin er að virka 3 til 6 mánuðum eftir að þú byrjar að taka það.

Sepioglin má nota eitt sér hjá sjúklingum sem ekki geta tekið metformín og þegar meðferð með mataræði og líkamsrækt hefur ekki dugað til að ná stjórn á blóðsykri, eða ásamt meðferð með öðrum lyfjum (svo sem með metformíni, sulónýlúrealyfjum eða insúlíni) sem ekki hefur skilað fullnægjandi árangri við stjórnun blóðsykurs.

### 2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA SEPIOGLIN

#### Ekki má taka Sepioglin

- ef þú ert með ofnæmi fyrir pioglitazóni eða einhverju öðru innihaldsefni í Sepioglin.
- ef þú ert með hjartabilun eða hefur einhverntíma haft hjartabilun.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú hefur fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem veldur skyndilegu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum).
- ef þú ert með eða hefur haft krabbamein í þvagblöðru.
- ef þú ert með blóð í þvagi sem læknirinn hefur ekki rannsakað.

#### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Sepioglin taflna

Áður en þú byrjar að taka lyfið skaltu láta lækninn vita

- ef þú safnar vökva eða ert með vandamál vegna hjartabilunar, einkum ef þú ert eldri en 75 ára.
- ef þú ert með ákveðna gerð af augnsjúkdómi sem tengist sykursýki og kallast sjónudepilsbjúgur (bólga í aftanverðu auganu).
- ef þú ert með blöðrur á eggjastokkunum (fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum). Líkur á þungun gætu aukist vegna þess að þú gætir haft egglos aftur þegar þú tekur Sepioglin. Notaðu viðeigandi getnaðarvarnir til að forðast óæskilega þungun, ef þetta á við um þig.

- ef þú hefur einkenni í frá lifur eða hjarta. Áður en þú byrjar að taka Sepioglin verður tekin blóðprufa til að kanna lifrarstarfsemi hjá þér. Þetta próf verður hugsanlega endurekið reglulega. Dæmi er um að sjúklingar með langvarandi sykursýki af tegund 2 auk hjartasjúkdóms eða höfðu fengið heilablóðfall, og voru meðhöndlaðir með Sepioglin og insúlíni, hafi fundið fyrir einkennum hjartabilunar. Láttu lækinn vita eins fljótt og hægt er ef þú finnur fyrir einkennum um hjartabilun s.s. óeðlilegri mæði, hraðri þyngdaraukningu eða staðbundnum bjúg.

Ef þú tekur Sepioglin samhliða öðrum lyfjum við sykursýki eru meiri líkur á að blóðsykurinn falli niður fyrir eðlileg mörk (blóðsykurslækkun).

Blóðkornum gæti einnig fækkað hjá þér (blóðleysi).

#### Beinbrot

Fleiri beinbrot komu fram hjá konum (en ekki körlum) sem taka pioglitazón. Læknirinn mun taka tillit til þessa þegar hann meðhöndlar sykursýkina.

#### Börn

Notkun hjá börnum yngri en 18 ára er ekki ráðlögð.

#### Taka annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa fyllega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Venjulega geturðu haldið áfram að taka önnur lyf á meðan þú færð meðferð með Sepioglin.

Sum lyf eru hinsvegar sérstaklega líkleg til að hafa áhrif á magn sykurs í blóði hjá þér:

- gemfibrozil (notað til að lækka kólesteról)
- rifampicín (notað gegn berklum og öðrum sýkingum)

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur annað hvort þessara. Fylgst verður með blóðsykrinum og hugsanlega þarf að breyta skammtinum af Sepioglin.

#### Ef Sepioglin er tekið með mat eða drykk

Þú mátt taka töflurnar með eða án matar. Gleypjið töflurnar með glasi af vatni.

#### Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækinn vita ef

- þú ert þunguð, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð.
- þú ert með barn á brjósti eða áformar brjóstgjöf.

Læknirinn mun ráðleggja þér um að hætta töku lyfsins.

#### Akstur og notkun véla

Pioglitazón hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, en gætið varúðar ef sjóntruflanir koma fram.

#### Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Sepioglin

Þetta lyf inniheldur laktósaeinhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

### 3. HVERNIG TAKA Á SEPIOGLIN

Takið eina 30 mg töflu af pioglitazón daglega. Ef það er nauðsynlegt, getur læknirinn sagt þér að taka annan skammt.

Leitaðu til læknisins ef þér finnst áhrifin af Sepioglin of lítil.

Þegar Sepioglin er tekið með öðru lyfi við sykursýki (svo sem insúlín, chlorpropamid, glibenclamid, gliclazid, tolbutamid) segir læknirinn þér hvort þú þurfir að minnka skammtinn.

Læknirinn mun senda þig reglulega í blóðrannsókn meðan á Sepioglin meðferð stendur til að fylgjast með lifrarstarfsemi.

Ef þú fylgir ráðleggingum um mataræði fyrir sykursjúka, skaltu halda því áfram á meðan þú tekur Sepioglin.

Fylgstu reglulega með líkamsþyngd; ef þú þyngist, skaltu upplýsa lækinn um það.

#### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um af Sepioglin er tekinn**

Ef teknar eru of margar töflur, eða einhver annar eða barn tekur lyfið, hafðu þá strax samband við lækni eða lyfjafræðing. Blóðsykurinn getur fallið niður fyrir eðlileg mörk og hann má hækka með neyslu sykurs. Ráðlagt er að hafa á sér nokkra sykursmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa.

#### **Ef gleymist að taka Sepioglin**

Taka Sepioglin daglega samkvæmt ávísun. Samt sem áður, ef þú gleymir að taka skammt, skaltu bara taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að taka Sepioglin**

Sepioglin skal nota á hverjum degi til þess að það verki á réttan hátt. Ef notkun Sepioglin er hætt, getur blóðsykurinn hækkað. Ræddu við lækinn áður en þú hættir meðferðinni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR**

Eins og við á um öll lyf getur Sepioglin valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúklingar hafa einkum fundið fyrir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Algengt er að hjartabilun hafi komið fram (há 1 til 10 notendum af hverjum 100) hjá sjúklingum sem taka pioglitazón samhliða insúlíni. Einkenni eru óeðlileg mæði, hröð þyngdaraukning eða staðbundin bólga (bjúgur). Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum hafðu samband við lækni þegar í stað, sérstaklega ef þú ert eldri en 65 ára.

Krabbamein í þvagblöðru hefur komið fyrir í sjaldgæfum tilvikum (há 1 til 10 notendum af hverjum 1.000) hjá sjúklingum sem taka pioglitazón. Einkenni eru m.a. blóð í þvagi, sársauki við þvaglát og skyndileg þvaglátsþöf. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skalt þú tala við lækinn eins fljótt og hægt er.

Staðbundin bólga (bjúgur) hefur einnig komið mjög oft fram hjá sjúklingum sem taka pioglitazón samhliða insúlíni. Ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Beinbrot eru algeng (há 1 til 10 notendum af hverjum 100) hjá konum sem taka pioglitazón. Ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Sjóntruflanir vegna bólgu (eða vökva) aftan við auga (tíðni ekki þekkt) hefur einnig komið fram hjá sjúklingum sem taka pioglitazón. Ef þú finnur fyrir þessu einkennum í fyrsta skipti hafðu samband við lækni eins og fljótt og mögulegt er. Einnig, ef þú ert með sjóntruflanir og einkennin versna hafðu samband við lækni eins og fljótt og mögulegt er.

Aðrar aukaverkanir sem fram hafa komið hjá sumum sjúklingum sem taka pioglitazón eru:

algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100)

- sýking í loftvegum
- sjóntruflanir
- þyngdaraukning
- dofi

sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- skútabólga
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi upplýsingum)

- hækkun lifrarensíma

Aðrar aukaverkanir sem fram hafa komið hjá sumum sjúklingum þegar pioglitazón er tekið ásamt öðrum sykursýkilyfjum eru:

mjög algengar (koma fyrir hjá meira en 1 notanda af hverjum 10)

- blóðsykurslækkun

algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100)

- höfuðverkur
- sundl
- liðverkir
- getuleysi
- bakverkur
- mæði
- smávægileg fækkun rauðra blóðkorna
- uppþemba

sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- sykur í þvagi, prótein í þvagi
- hækkun ensíma
- svimi
- aukin svitamyndun
- þreyta
- aukin matarlyst

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

## 5. HVERNIG GEYMA Á SEPIOGLIN

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Sepioglin eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur Sepioglin

- Virka innihaldsefnið í Sepioglin er pioglitazón. Hver tafla inniheldur 30 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, hýdroxýpropýlsellulósi, karmellosakalsíum og magnesíumsterat.

### Útlit Sepioglin og pakkningastærð

Sepioglin 30 mg töflur eru hvítar, kringlöttar, flatar töflur, með deiliskoru á annarri hliðinni, með upphleypt „30“ á hinna hliðinni og þvermál u.þ.b. 7,0 mm. Töflurnar eru seldar í PA/ál/PVC/ál þynnupakkningum með 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi  
Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Athens, Grikklandi

Framleiðandi  
Specifar S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Athens, Grikklandi

### Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### Sepioglin 45 mg töflur Pioglitazón

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Sepioglin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Sepioglin
3. Hvernig taka á Sepioglin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sepioglin
6. Aðrar upplýsingar

### 1. UPPLÝSINGAR UM SEPIOGLIN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Sepioglin inniheldur pioglitazón. Það er sykursýkilyf sem er notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2 (insúlínóháð), þegar metformín hentar ekki eða árangur af notkun þess hefur ekki verið fullnægjandi. Þessi tegund sykursýki kemur venjulega fram á fullorðinsárum.

Sepioglin aðstoðar við stjórnun blóðsykurs með því að stuðla að betri nýtingu þess insúlíns sem líkaminn framleiðir, ef þú ert með sykursýki af tegund 2. Læknirinn mun athuga hvort Sepioglin er að virka 3 til 6 mánuðum eftir að þú byrjar að taka það.

Sepioglin má nota eitt sér hjá sjúklingum sem ekki geta tekið metformín og þegar meðferð með mataræði og líkamsrækt hefur ekki dugað til að ná stjórn á blóðsykri, eða ásamt meðferð með öðrum lyfjum (svo sem með metformíni, sulónýlurealyfjum eða insúlíni) sem ekki hefur skilað fullnægjandi árangri við stjórnun blóðsykurs.

### 2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA SEPIOGLIN

#### Ekki má taka Sepioglin

- ef þú ert með ofnæmi fyrir pioglitazóni eða einhverju öðru innihaldsefni í Sepioglin.
- ef þú ert með hjartabilun eða hefur einhverntíma haft hjartabilun.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú hefur fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem veldur skyndilegu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum).
- ef þú ert með eða hefur haft krabbamein í þvagblöðru.
- ef þú ert með blóð í þvagi sem læknirinn hefur ekki rannsakað.

#### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Sepioglin taflna

Áður en þú byrjar að taka lyfið skaltu láta lækninn vita:

- ef þú safnar vökva eða ert með vandamál vegna hjartabilunar, einkum ef þú ert eldri en 75 ára.
- ef þú ert með ákveðna gerð af augnsjúkdómi sem tengist sykursýki og kallast sjónudepilsbjúgur (bólga í aftanverðu auganu).
- ef þú ert með blöðrun á eggjastokkunum (fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum). Líkur á þungun gætu aukist vegna þess að þú gætir haft egglos aftur þegar þú tekur Sepioglin. Notaðu viðeigandi getnaðarvarnir til að forðast óæskilega þungun, ef þetta á við um þig.

- ef þú hefur einkenni í/frá lifur eða hjarta. Áður en þú byrjar að taka Sepioglin verður tekin blóðprufa til að kanna lifrarstarfsemi hjá þér. Þetta próf verður hugsanlega endurekið reglulega. Dæmi er um að sjúklingar með langvarandi sykursýki af tegund 2 auk hjartasjúkdóms eða höfðu fengið heilablóðfall, og voru meðhöndlaðir með Sepioglin og insúlíni, hafi fundið fyrir einkennum um hjartabilun. Láttu lækninn vita eins fljótt og hægt er ef þú finnur fyrir einkennum hjartabilunar s.s. óeðlilegri mæði, hraðri þyngdaraukningu eða staðbundnum þjúg.

Ef þú tekur Sepioglin samhliða öðrum lyfjum við sykursýki eru meiri líkur á að blóðsykurinn falli niður fyrir eðlileg mörk (blóðsykurslækkun).

Blóðkornum gæti einnig fækkað hjá þér (blóðleysi).

#### Beinbrot

Fleiri beinbrot komu fram hjá konum (en ekki körlum) sem taka pioglitazón. Læknirinn mun taka tillit til þessa þegar hann meðhöndlar sykursýkina.

#### Börn

Notkun hjá börnum yngri en 18 ára er ekki ráðlögð.

#### Taka annarra lyfja

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa fyllega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Venjulega geturðu haldið áfram að taka önnur lyf á meðan þú færð meðferð með Sepioglin.

Sum lyf eru hinsvegar sérstaklega líkleg til að hafa áhrif á magn sykurs í blóði hjá þér:

- gemfibrozil (notað til að lækka kólesteról)
- rifampicín (notað gegn berklum og öðrum sýkingum)

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur annað hvort þessara. Fylgst verður með blóðsykrinum og hugsanlega þarf að breyta skammtinum af Sepioglin.

#### Ef Sepioglin er tekið með mat eða drykk

Þú mátt taka töflurnar með eða án matar. Gleypjið töflurnar með glasi af vatni.

#### Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækninn vita ef

- þú ert þunguð, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð.
- þú ert með barn á brjósti eða áformar brjóstgjöf.

Læknirinn mun ráðleggja þér um að hætta töku lyfsins.

#### Akstur og notkun véla

Pioglitazón hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, en gætið varúðar ef sjóntruflanir koma fram.

#### Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Sepioglin tafna

Þetta lyf inniheldur laktósaeinhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækninn áður en lyfið er tekið inn.

### 3. HVERNIG TAKA Á SEPIOGLIN

Takið eina 45 mg töflu af pioglitazón daglega. Ef það er nauðsynlegt, getur læknirinn sagt þér að taka annan skammt.

Leitaðu til læknisins ef þér finnst áhrifin af Sepioglin of lítil.

Þegar Sepioglin er tekið með öðru lyfi við sykursýki (svo sem insúlín, chlorpropamid, glibenclamid, gliclazid, tolbutamid) segir læknirinn þér hvort þú þurfir að minnka skammtinn.



Læknirinn mun senda þig reglulega í blóðrannsókn meðan á Sepioglin meðferð stendur til að fylgjast með lifrarstarfsemi.

Ef þú fylgir ráðleggingum um mataræði fyrir sykursjúka, skaltu halda því áfram á meðan þú tekur Sepioglin.

Fylgstu reglulega með líkamsþyngd; ef þú þyngist, skaltu upplýsa lækinn um það.

#### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um af Sepioglin er tekinn**

Ef teknar eru of margar töflur, eða einhver annar eða barn tekur lyfið, hafðu þá strax samband við lækni eða lyfjafræðing. Blóðsykurinn getur fallið niður fyrir eðlileg mörk og hann má hækka með neyslu sykurs. Ráðlagt er að hafa á sér nokkra sykursmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa.

#### **Ef gleymist að taka Sepioglin**

Takið Sepioglin daglega samkvæmt ávísun. Samt sem áður, ef þú gleymir að taka skammt, skaltu bara taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að taka Sepioglin**

Sepioglin skal nota á hverjum degi til þess að það verki á réttan hátt. Ef notkun Sepioglin er hætt, getur blóðsykurinn hækkað. Ræddu við lækinn áður en þú hættir meðferðinni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR**

Eins og við á um öll lyf getur Sepioglin valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúklingar hafa einkum fundið fyrir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Algengt er að hjartabilun hafi komið fram (há 1 til 10 notendum af hverjum 100) hjá sjúklingum sem taka pioglitazón samhliða insúlíni. Einkenni eru óeðlileg mæði, hröð þyngdaraukning eða staðbundin bólga (bjúgur). Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum hafðu samband við lækni þegar í stað, sérstaklega ef þú ert eldri en 65 ára.

Krabbamein í þvagblöðru hefur komið fyrir í sjaldgæfum tilvikum (há 1 til 10 notendum af hverjum 1.000) hjá sjúklingum sem taka pioglitazón. Einkenni eru m.a. blóð í þvagi, sársauki við þvaglát og skyndileg þvaglátsþöf. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skalt þú tala við lækinn eins fljótt og hægt er.

Staðbundin bólga (bjúgur) hefur einnig komið mjög oft fram hjá sjúklingum sem taka pioglitazón samhliða insúlíni. Ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Beinbrot eru algeng (há 1 til 10 notendum af hverjum 100) hjá konum sem taka pioglitazón. Ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Sjóntruflanir vegna bólgu (eða vökva) aftan við auga (tíðni ekki þekkt) hefur einnig komið fram hjá sjúklingum sem taka pioglitazón. Ef þú finnur fyrir þessu einkennum í fyrsta skipti hafðu samband við lækni eins og fljótt og mögulegt er. Einnig, ef þú ert með sjóntruflanir og einkennin versna hafðu samband við lækni eins og fljótt og mögulegt er.

Aðrar aukaverkanir sem fram hafa komið hjá sumum sjúklingum sem taka pioglitazón eru:

algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100)

- sýking í loftvegum
- sjóntruflanir
- þyngdaraukning
- dofi

sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- skútabólga
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi upplýsingum)

- hækkun lifrarendíma

Aðrar aukaverkanir sem fram hafa komið hjá sumum sjúklingum þegar pioglitazón er tekið ásamt öðrum sykursýkilyfjum:

mjög algengar (koma fyrir hjá meira en 1 notanda af hverjum 10)

- blóðsykurslækkun

algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100)

- höfuðverkur
- sundl
- liðverkir
- getuleysi
- bakverkur
- mæði
- smávægileg fækkun rauðra blóðkorna
- upphemba

sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- sykur í þvagi, prótein í þvagi
- hækkun ensíma
- svimi
- aukin svitamyndun
- þreyta
- aukin matarlyst

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

## 5. HVERNIG GEYMA Á SEPIOGLIN

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Sepioglin eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur Sepioglin

- Virka innihaldsefnið í Sepioglin er pioglitazón. Hver tafla inniheldur 45 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, hýdroxýpropýlsellulósi, karmellosakalsíum og magnesíumsterat.

### Útlit Sepioglin og pakkningastærð

Sepioglin 45 mg töflur eru hvítar, kringlóttar, flatar töflur með upphleypt „45“ á annarri hliðinni og þvermál u.þ.b. 8,0 mm. Töflurnar eru seldar í PA/ál/PVC/ál þynnupakkningum með 14, 28, 30, 50, 56, 90 eða 98 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi  
Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Athens, Grikklandi

Framleiðandi  
Specifar S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Athens, Grikklandi

### Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi