

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sepioglin 15 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (en forma de hidrocloreto).

Excipientes:

Cada comprimido contiene 36.866 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco, redondo, con forma plana lleva grabado '15' en una cara y tiene un diámetro aproximado de 5,5 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pioglitazona está indicada como tratamiento de segunda o tercera elección de la diabetes mellitus tipo 2, conforme se describe a continuación:

En **monoterapia**

- En pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

En **doble terapia oral** en combinación con

- Metformina, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso) con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.
- Una sulfonilurea, sólo en pacientes adultos que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada, y en los que no se logra un control glucémico adecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia.

En **triple terapia oral** en combinación con

- Metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), con un control glucémico inadecuado, a pesar de la doble terapia oral.

Pioglitazona también está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia (ver sección 4.4).

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA1c). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con pioglitazona puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.

En combinación con insulina, se puede continuar con la dosis actual de insulina tras iniciar tratamiento con pioglitazona. Si los pacientes experimentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Particularmente cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina, los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente (ver sección 4.4. Retención hídrica e insuficiencia cardíaca).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina >4 ml/min) (ver sección 5.2). No se dispone de información sobre el uso de pioglitazona en pacientes dializados; por esta razón no se debe usar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se debe usar pioglitazona en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de pioglitazona en niños y adolescentes de menos de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos de pioglitazona se toman, por vía oral, una vez al día, con o sin comida. Se deben tragar los comprimidos con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

La pioglitazona está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;
- insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (NYHA, grado I a IV);
- insuficiencia hepática;
- cetoacidosis diabética;
- cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga;
- hematuria macroscópica no filiada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Retención hídrica e insuficiencia cardíaca

La pioglitazona puede producir retención hídrica; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Cuando se traten pacientes que presenten al menos un factor de riesgo para desarrollar

insuficiencia cardíaca congestiva (por ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o pacientes de edad avanzada), los médicos deben comenzar con la dosis disponible más baja y aumentar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Después de la comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historial de insuficiencia cardíaca. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema en los pacientes cuando se utilice pioglitazona en combinación con insulina. Como ambas, insulina y pioglitazona, están asociadas a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

Se ha realizado un estudio con pioglitazona en el que se valoraron variables cardiovasculares en pacientes menores de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa. Se añadió pioglitazona o placebo a los tratamientos antidiabético y cardiovascular previos durante un tiempo de hasta 3,5 años. Este estudio mostró un aumento en los casos de insuficiencia cardíaca aunque no supuso un aumento de la mortalidad en este estudio.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se utiliza en combinación con insulina en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos en 10.212 pacientes, 0,07%) cociente de riesgo HR=2,64 (95% IC 1,11-6,31, P=0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02%) en los grupos control. Los datos epidemiológicos disponibles también sugieren un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, fundamentalmente en los pacientes tratados durante un mayor tiempo y con las dosis acumuladas más altas. No se puede excluir un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

Monitorización de la función hepática

En raras ocasiones, después de la comercialización, se han notificado casos de disfunción hepatocelular (ver sección 4.8). Por esta razón, se recomienda realizar determinaciones periódicas de los enzimas hepáticos a los pacientes tratados con pioglitazona. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona, se deben revisar los enzimas hepáticos. No se debe empezar el tratamiento con pioglitazona en pacientes que presenten elevación de los enzimas hepáticos en su situación basal (ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se recomienda monitorizar los enzimas hepáticos periódicamente en base al juicio clínico. Si, durante el tratamiento con pioglitazona, los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se debe volver a determinar los niveles de enzimas hepáticos tan pronto como sea posible. Se debe suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior de la normalidad. Se deben determinar los enzimas hepáticos cuando el paciente presente síntomas que sugieran disfunción hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura. Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con pioglitazona. Se debe suspender el tratamiento con este medicamento cuando se observen síntomas de ictericia.

Aumento de peso

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona se ha observado aumento de peso dosis dependiente, que puede ser debido a una acumulación de grasa y, en algunos casos, asociado a una retención de fluidos. En algunos casos el aumento de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardíaca, por tanto, se debe controlar cuidadosamente el peso. El control de la dieta forma parte del tratamiento de la diabetes. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan un estricto control calórico de la dieta.

Hematología

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y del hematocrito (4,1% de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, relacionada con hemodilución. Se observaron cambios similares con metformina (con reducciones relativas del 3–4% de hemoglobina y del 3,6–4,1% de hematocrito) y en menor extensión con sulfonilurea e insulina (con reducciones relativas de 1–2% de hemoglobina y 1–3,2% de hematocrito) en pacientes tratados en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

Hipoglucemia

Como consecuencia de un aumento de la sensibilidad a la insulina, los pacientes que reciban pioglitazona en doble o triple terapia oral con una sulfonilurea o terapia combinada con insulina pueden tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina.

Trastornos oculares

Se han comunicado en informes postcomercialización la aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con tiazolidinadonas, incluyendo pioglitazona. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre pioglitazona y el edema macular, pero los prescriptores deben estar alerta acerca de la posibilidad de edema macular si los pacientes notifican alteraciones de la agudeza visual; debe considerarse la derivación para una revisión oftalmológica apropiada.

Otros

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis agregado de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego en más de 8100 pacientes tratados con pioglitazona y 7400 tratados con comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años.

Se observaron fracturas en un 2,6% de las mujeres que recibieron pioglitazona frente al 1,7% de mujeres tratadas con un comparador. No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%).

La incidencia calculada de fractura fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con pioglitazona y del 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador.

El exceso del riesgo de fracturas observado en mujeres en este conjunto de datos con pioglitazona, es por lo tanto de 0,8 fracturas por cada 100 pacientes-año de uso.

En el estudio de riesgo cardiovascular PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas por 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con pioglitazona presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas por 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con comparador. No se observó un aumento en la tasa de fractura en hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente a comparador (2,1%).

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en las mujeres tratadas con pioglitazona.

Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas y se las debe avisar de dicho riesgo. Si una paciente quisiera quedarse embarazada, o si durante el tratamiento se produce un embarazo, se debe interrumpir la administración de pioglitazona (ver sección 4.6).

Pioglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 2C8 (por ejemplo gemfibrozilo), o inductores de esta enzima (por ejemplo rifampicina). Debe controlarse la glucemia estrechamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de pioglitazona de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Los comprimidos de Sepioglin contienen lactosa monohidrato, y por lo tanto, no deben ser administrados a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón ni metformina. La administración concomitante de pioglitazona con sulfonilureas no parece afectar a la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ninguno de los subtipos del citocromo P450. No es esperable que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estas enzimas, p. ej. anticonceptivos orales, ciclosporinas, bloqueadores de los canales de calcio ni de los inhibidores de la HMGCoA-reductasa.

La administración conjunta de pioglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) produjo un incremento de tres veces el área bajo la curva de pioglitazona. Debido a que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, puede ser necesario un descenso en la dosis de pioglitazona cuando se administre conjuntamente con gemfibrozilo. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4). Se ha observado que la administración conjunta de pioglitazona y rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) produjo una reducción del 54% del área bajo la curva de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de pioglitazona, cuando se administre conjuntamente con rifampicina. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se disponen de datos suficientes en humanos para determinar la seguridad de pioglitazona durante el embarazo. En estudios con pioglitazona en animales, se manifestó una restricción del crecimiento fetal. Este hecho se atribuyó a la acción de la pioglitazona en la disminución de la hiperinsulinemia materna y en el aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, que conlleva una reducción de la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal. La importancia

de este mecanismo en humanos no queda clara por lo que no se debe utilizar pioglitazona durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado la presencia de pioglitazona en la leche de ratas que estaban amamantando. Se desconoce si la pioglitazona se secreta en la leche humana. Por ello, no se debe administrar pioglitazona a las madres durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios de fertilidad en animales no se observaron efectos sobre la copulación, la fecundación o el índice de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sepioglin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo los pacientes que experimenten alteraciones visuales deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se relacionan las reacciones adversas notificadas en exceso ($\geq 0,5\%$) con respecto a placebo, así como las que hayan aparecido en más de un caso aislado en pacientes que han recibido pioglitazona en los estudios doble ciego. Están ordenadas según los términos establecidos por MedRA según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. La definición de las frecuencias responde a los siguientes parámetros: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de incidencia y gravedad dentro de cada frecuencia.

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Infecciones e infestaciones					
infecciones del tracto respiratorio superior	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
bronquitis					frecuentes
sinusitis	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
anemia		frecuentes			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
hipoglucemia			poco frecuentes	muy frecuentes	frecuentes
aumento del apetito			poco frecuentes		
Trastornos del sistema nervioso					
hipoestesia	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
cefalea		frecuentes	poco frecuentes		
mareo			frecuente		
insomnio	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos oculares					
anomalías de la visión ¹	frecuentes	frecuentes	poco frecuentes		
edema macular ²	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
vértigo			poco frecuentes		
Trastornos cardiacos					
insuficiencia cardíaca ³					frecuentes

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)					
cáncer de vejiga	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
disnea					frecuentes
Trastornos gastrointestinales					
flatulencia		poco frecuentes	frecuentes		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
sudoración			poco frecuentes		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
fracturas óseas ⁴	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
artralgia		frecuentes		frecuentes	frecuentes
dolor de espalda					frecuentes
Trastornos renales y urinarios					
hematuria		frecuentes			
glucosuria			poco frecuentes		
proteinuria			poco frecuentes		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
disfunción eréctil		frecuentes			

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
edema					muy frecuentes
fatiga			poco frecuentes		
Exploraciones complementarias					
aumento de peso ⁵	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
aumento de la creatinfosfoquinasa sérica				frecuentes	
aumento de la deshidrogenasa láctica			poco frecuentes		
aumento de la alanin aminotransferasa ⁶	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

¹ Se han notificado alteraciones de la visión principalmente al comienzo del tratamiento debido a alteración temporal en la turgencia y el índice refractivo de las lentes relacionadas con cambios en la glucosa sanguínea, tal y como se ha observado con otros agentes hipoglucemiantes.

² Se ha notificado edema en el 6-9% de los pacientes tratados con pioglitazona durante un periodo superior a un año en ensayos clínicos controlados. Los índices de edema para los grupos comparadores (sulfonilurea, metformina) fueron de 2-5%. Las notificaciones de edema fueron generalmente entre leves a moderadas y generalmente no hicieron necesaria la interrupción del tratamiento.

³ En ensayos clínicos controlados, la incidencia de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con pioglitazona fue la misma que con los grupos de tratamiento placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó cuando se utilizó en terapia combinada con insulina. En un estudio de variables cardiovasculares en pacientes con enfermedad macrovascular importante previa, la incidencia de insuficiencia cardiaca grave fue de 1,6% mayor con pioglitazona que con placebo cuando se añadió al tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no produjo un aumento de la mortalidad en este estudio. Raramente se ha notificado la aparición de insuficiencia cardiaca tras la comercialización de pioglitazona, pero más frecuentemente cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca.

⁴ Se realizó un análisis agregado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos doble ciego, controlados con comparador, aleatorizados con más de 8100 pacientes en grupos de tratamiento con pioglitazona y 7400 en grupos tratados con el comparador con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observó una mayor tasa de fracturas en mujeres que recibieron pioglitazona (2,6%) frente al comparador (1,7%). No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%). En el estudio PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%) de las pacientes tratadas con pioglitazona presentaron

fracturas frente a 23/905 (2,5%) de las pacientes tratadas con el comparador. No se observó un aumento del porcentaje de fractura en los hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente al comparador (2,1%).

⁵ En ensayos controlados con comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrado en monoterapia, fue de 2–3 kg durante un periodo superior a un año. Esto es similar a lo que se ha observado en el grupo comparador en tratamiento con sulfonilurea. En estudios de combinación, pioglitazona añadida a metformina dio lugar a un incremento medio de peso durante un periodo superior a un año de 1,5 kg; y añadida a sulfonilurea, de 2,8 kg. En grupos comparadores, la adición de sulfonilurea a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,3 kg y en la adición de metformina a sulfonilurea dio lugar a una pérdida media de peso de 1,0 kg.

⁶ En ensayos clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT tres veces superiores al límite superior de la normalidad, fue igual a placebo pero inferior a lo observado en los grupos que tienen como comparador metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona. Después de la comercialización se han notificado en raras ocasiones casos de elevación de los enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular. Aunque en muy raros casos se han notificado desenlaces fatales, no se ha establecido la relación causal con el fármaco.

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, algunos pacientes han tomado pioglitazona en una dosis superior a la dosis máxima recomendada de 45 mg al día. La dosis máxima notificada es de 120 mg/día, durante cuatro días y, a continuación, 180 mg/día durante siete días no asociándose con ningún otro síntoma.

En combinación con sulfonilurea o insulina se puede presentar hipoglucemia. En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas sintomáticas y generales correspondientes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos, medicamentos hipoglucemiantes, excluidas insulinas; código ATC: A10BG03.

Los efectos de la pioglitazona pueden producirse a través de una reducción de la resistencia a la insulina. Parece que la pioglitazona ejerce su acción al activar receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético en animales. Se ha demostrado que el tratamiento con pioglitazona reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina.

El control glucémico en ayunas y postprandial mejora en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como posprandiales. Un ensayo clínico que comparó pioglitazona con gliclazida en monoterapia se prolongó hasta dos años para calcular el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (definido como la presencia de una $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ después de los seis primeros meses de tratamiento). El análisis de Kaplan-Meier mostró que había un tiempo menor hasta el fracaso del tratamiento en pacientes tratados con gliclazida que en aquéllos tratados con pioglitazona. A los dos años, el control glucémico (definido como $HbA_{1c} < 8,0\%$) se mantuvo en un 69% de los pacientes tratados con pioglitazona, comparado con un 50% en los pacientes tratados con gliclazida. En un ensayo de dos años de terapia combinada que comparaba pioglitazona con gliclazida cuando se combinaban con metformina, el control glucémico medido como el cambio medio desde los valores iniciales de HbA_{1c} , fue similar entre ambos grupos después de un año. La tasa de empeoramiento de HbA_{1c} , durante el segundo año fue menor con pioglitazona que con gliclazida.

En un ensayo controlado con placebo, aquellos pacientes que presentaban un control glucémico inadecuado a pesar de haber tenido un período de optimización del tratamiento con insulina de tres meses de duración, se aleatorizaron para recibir pioglitazona o placebo durante 12 meses. Los pacientes que recibieron pioglitazona, presentaron una reducción media en HbA_{1c} de 0,45% en comparación con aquéllos que sólo recibieron insulina, y una reducción de la dosis de insulina en el grupo de pacientes tratados con pioglitazona.

El análisis HOMA muestra que la pioglitazona mejora la función de la célula beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Ensayos clínicos a dos años han indicado el mantenimiento de este efecto.

En ensayos clínicos a un año, la pioglitazona produjo de forma consistente una reducción significativa en la tasa de albumina/creatinina en comparación con los valores iniciales.

Se estudió el efecto de la pioglitazona (45 mg en monoterapia frente a placebo) en un pequeño ensayo de 18 semanas de duración en diabéticos tipo 2. Se asoció la pioglitazona con un aumento significativo de peso. La grasa visceral disminuyó significativamente, mientras que se producía un aumento de la masa grasa extra abdominal. Cambios similares en la distribución de la grasa corporal por pioglitazona se vieron acompañados por una mejoría de la sensibilidad insulínica. En la mayor parte de los ensayos clínicos se observó, en comparación con placebo, una reducción del total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, así como un aumento de las concentraciones de colesterol HDL, con pequeños aumentos aunque no clínicamente significativos de los niveles de colesterol LDL.

En ensayos clínicos de dos años de duración, la pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres y aumentó los niveles del colesterol HDL en comparación con placebo, metformina o gliclazida. La pioglitazona no produjo aumentos estadísticamente significativos en el colesterol LDL en comparación con placebo, mientras que se observaron reducciones con metformina y gliclazida. En un ensayo de 20 semanas, pioglitazona redujo los triglicéridos en ayunas, además de reducir la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto tanto en los triglicéridos absorbidos como en los sintetizados en el hígado. Estos efectos fueron independientes de los efectos sobre la glicemia y las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a los efectos de glibenclamida.

En el estudio PROactive, en el que se valoraron variables cardiovasculares, se aleatorizaron 5238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa para recibir pioglitazona o placebo junto con sus tratamientos antidiabético y cardiovascular preexistentes durante un tiempo de hasta 3,5 años. La población del estudio tenía una edad media de 62 años; la duración media de la diabetes fue de 9,5 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaba recibiendo insulina en combinación con metformina y/o una sulfonilurea. Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes debían haber presentado uno o más de los siguientes criterios de inclusión: infarto de miocardio, ictus, intervención cardíaca percutánea o injerto de bypass coronario, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica oclusiva. Casi la mitad de los pacientes presentaba infarto de miocardio previo y aproximadamente el 20% había tenido un ictus. Aproximadamente la mitad de la población del estudio presentaba al menos dos de los criterios de inclusión en cuanto a su historia cardiovascular. Casi todos los sujetos (95%) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (betabloqueantes, IECA, antagonistas de angiotensina II, bloqueantes de canales de calcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Aunque el estudio no logró alcanzar su objetivo primario, que era una variable compuesta de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, amputación importante de miembro inferior, revascularización coronaria y revascularización de miembro inferior, los resultados sugieren que no existe motivo de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona. Sin embargo, incrementó la incidencia de edema, aumento de peso e insuficiencia cardíaca. No se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardíaca.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pioglitazone en los diferentes grupos de la población pediátrica en Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las dos horas de la administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática para dosis de entre 2 mg y 60 mg. El estado estable se consigue después de cuatro a siete días de dosificación. La dosificación repetida no produce acumulación ni del compuesto ni de los metabolitos. La ingesta de alimentos no influye en la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80%.

Distribución

El volumen estimado de distribución en humanos es de 0,25 l/kg.

La pioglitazona y todos sus metabolitos activos están ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformación

La pioglitazona se metaboliza principalmente en el hígado mediante la hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del citocromo P450 2C8, aunque también pueden intervenir en menor escala otras isoformas. De los seis metabolitos identificados, tres son activos (M-II, M-III y M-IV). La pioglitazona y el metabolito M-III contribuyen de una forma similar a la eficacia, si se tiene en cuenta su actividad en cuanto a concentración y a unión a proteínas. Basándose en esto, el M-IV es aproximadamente tres veces más eficaz que la pioglitazona. La eficacia relativa del M-II es mínima.

En los estudios *in vitro* no se han encontrado evidencias de que la pioglitazona inhiba ninguno de los subtipos del citocromo P450. En humanos, no se ha demostrado inducción de los principales isoenzimas P450 inducibles, 1A, 2C8 y 3A4.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón y metformina. Se ha notificado que la administración conjunta de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) origina un incremento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de pioglitazona (ver sección 4.5).

Eliminación

En humanos, tras la administración por vía oral de pioglitazona radiomarcada, la mayor parte de la dosis marcada se recuperó en las heces (55%) y en menor medida en la orina (45%). En animales, sólo se pudo detectar una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada en orina o en heces. La semivida media de eliminación plasmática de la pioglitazona inalterada, en humanos, es de cinco a seis horas, siendo para el total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos en estado estable son similares en personas de 65 años o más y en individuos jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal, sin embargo, el aclaramiento oral del fármaco parental es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre (sin unión) permanece inalterada.

Pacientes con insuficiencia hepática

La concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por lo tanto, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de la pioglitazona no unida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos, tras repetidas dosis administradas a ratones, ratas, perros y monos, se observó una expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia e hipertrofia cardíaca excéntrica reversible. Además, se observó aumento en los depósitos e infiltrados de grasa. Estos datos se observaron en todas estas especies, en concentraciones plasmáticas cuatro veces inferiores o iguales a la exposición clínica. La restricción del crecimiento fetal se hizo evidente en estudios con pioglitazona en animales. Esto es atribuible a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, reduciendo por tanto la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

La pioglitazona demostró carecer de potencial genotóxico en una serie exhaustiva de ensayos genotóxicos *in vivo* e *in vitro*. Se hizo evidente un aumento de la incidencia de hiperplasia (en machos y hembras) y tumores (en machos) del epitelio de la vejiga urinaria, en ratas tratadas con pioglitazona hasta dos años.

Se ha especulado con la formación y presencia de cálculos urinarios, con la consiguiente irritación e hiperplasia, como el mecanismo de base para la respuesta tumorigénica observada en las ratas macho. Un estudio sobre el mecanismo, realizado en ratas macho durante 24 meses, demostró que la administración de pioglitazona daba lugar a un aumento de la incidencia de cambios hiperplásicos en la vejiga urinaria. Una acidificación de la dieta redujo de forma significativa pero sin abolir del todo la incidencia de los tumores. La presencia de microcristales intensificó la respuesta hiperplásica pero no se consideró como la causa primaria de esos cambios hiperplásicos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de estos resultados tumorigénicos encontrados en ratas macho.

No hubo respuesta tumorigénica en ratones de ambos sexos. No se observó hiperplasia de la vejiga urinaria ni en perros ni en monos tratados con pioglitazona hasta 12 meses.

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con otras dos tiazolidinadionas aumentó el número de tumores de colon. Se desconoce la relevancia de estos datos.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA): no se prevé impacto ambiental derivado del uso clínico de pioglitazona

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carmelosa de calcio
Hidroxipropilcelulosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con 14, 28, 30, 50, 56, 90 y 98 comprimidos, en blíster de PA/Aluminio/PVC/Aluminio. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sepioglin 30 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (en forma de hidrocloreto).

Excipientes:

Cada comprimido contiene 73.731 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco, redondo, con forma plana, con una ranura en un lado, lleva grabado "30" en una cara y tiene un diámetro aproximado de 7,0 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pioglitazona está indicada como tratamiento de segunda o tercera elección de la diabetes mellitus tipo 2, conforme se describe a continuación:

En **monoterapia**

- En pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

En **doble terapia oral** en combinación con

- Metformina, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso) con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia oral.
- Una sulfonilurea, sólo en pacientes adultos que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada, y en los que no se logra un control glucémico adecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia.

En **triple terapia oral** en combinación con

- Metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), con un control glucémico inadecuado, a pesar de la doble terapia oral.

Pioglitazona también está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia (ver sección 4.4).

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA1c). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con pioglitazona puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.

En combinación con insulina, se puede continuar con la dosis actual de insulina tras iniciar tratamiento con pioglitazona. Si los pacientes experimentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Particularmente cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina, los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente (ver sección 4.4. Retención hídrica e insuficiencia cardíaca).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 4 ml/min) (ver sección 5.2). No se dispone de información sobre el uso de pioglitazona en pacientes dializados; por esta razón no se debe usar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se debe usar pioglitazona en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de pioglitazona en niños y adolescentes de menos de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos de pioglitazona se toman, por vía oral, una vez al día, con o sin comida. Se deben tragar los comprimidos con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

La pioglitazona está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;
- insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (NYHA, grado I a IV);
- insuficiencia hepática;
- cetoacidosis diabética;
- cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga;
- hematuria macroscópica no filiada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Retención hídrica e insuficiencia cardiaca

La pioglitazona puede producir retención hídrica de fluidos; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardiaca. Cuando se traten pacientes que presenten al menos un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (por ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o pacientes de edad avanzada), los médicos deben comenzar con la dosis disponible más baja y aumentar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardiaca. Después de la comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardiaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historial de insuficiencia cardiaca. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema cuando se utilice pioglitazona en combinación con insulina. Como ambas, insulina y pioglitazona, están asociadas a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardiaca.

Se ha realizado un estudio con pioglitazona en el que se valoraron variables cardiovasculares en pacientes menores de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa. Se añadió pioglitazona o placebo a los tratamientos antidiabético y cardiovascular previos durante un tiempo de hasta 3,5 años. Este estudio mostró un aumento en los casos de insuficiencia cardiaca aunque no supuso un aumento de la mortalidad en este estudio.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se utiliza en combinación con insulina en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardiaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos en 10.212 pacientes, 0,07%) (cociente de riesgo-HR=2,64(95% IC 1,11-6,31, P=0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02%) en los grupos control. Los datos epidemiológicos disponibles también sugieren un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, fundamentalmente en los pacientes tratados durante un mayor tiempo y con las dosis acumuladas más altas. No se puede excluir un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

Monitorización de la función hepática

En raras ocasiones, después de la comercialización, se han notificado casos de disfunción hepatocelular (ver sección 4.8). Por esta razón, se recomienda realizar determinaciones periódicas de los enzimas

hepáticos a los pacientes tratados con pioglitazona. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona, se deben revisar los enzimas hepáticos. No se debe empezar el tratamiento con pioglitazona en pacientes que presenten elevación de los enzimas hepáticos en su situación basal (ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se recomienda monitorizar los enzimas hepáticos, periódicamente en base al juicio clínico. Si, durante el tratamiento con pioglitazona, los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se debe volver a determinar los niveles de enzimas hepáticos tan pronto como sea posible. Se debe suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior de la normalidad. Se deben determinar los enzimas hepáticos cuando el paciente presente síntomas que sugieran disfunción hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura. Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con pioglitazona. Se debe suspender el tratamiento con este medicamento cuando se observen síntomas de ictericia.

Aumento de peso

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona se ha observado aumento de peso dosis dependiente, que puede ser debido a una acumulación de grasa y en algunos casos asociado a una retención de fluidos. En algunos casos el aumento de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardíaca, por tanto, se debe controlar cuidadosamente el peso. El control de la dieta forma parte del tratamiento de la diabetes. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan un estricto control calórico de la dieta.

Hematología

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y del hematocrito (4,1% de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, relacionada con hemodilución. Se observaron cambios similares con metformina (con reducciones relativas del 3–4% de hemoglobina y del 3,6–4,1% de hematocrito) y en menor extensión con sulfonilurea e insulina (con reducciones relativas de 1–2% de hemoglobina y 1–3,2% de hematocrito) en pacientes tratados en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

Hipoglucemia

Como consecuencia de un aumento de la sensibilidad a la insulina, los pacientes que reciban pioglitazona en doble o triple terapia oral con una sulfonilurea o terapia combinada con insulina pueden tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina.

Trastornos oculares

Se han comunicado en informes postcomercialización la aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con tiazolidinadionas, incluyendo pioglitazona. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre pioglitazona y el edema macular, pero los prescriptores deben estar alerta acerca de la posibilidad de edema macular si los pacientes notifican alteraciones de la agudeza visual; debe considerarse la derivación para una revisión oftalmológica apropiada.

Otros

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis agregado de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego en más de 8100 pacientes tratados con pioglitazona y 7400 tratados con comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años.

Se observaron fracturas en un 2,6% de las mujeres que recibieron pioglitazona frente al 1,7% de mujeres tratadas con un comparador. No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%).

La incidencia calculada de fractura fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con pioglitazona y del 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador. El exceso del riesgo de fracturas observado en mujeres en este conjunto de datos con pioglitazona, es por lo tanto de 0,8 fracturas por cada 100 pacientes-año de uso.

En el estudio de riesgo cardiovascular PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas por 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con pioglitazona presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas por 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con comparador. No se observó un aumento en la tasa de fractura en hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente a comparador (2,1%).

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en las mujeres tratadas con pioglitazona.

Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas y se las debe avisar de dicho riesgo. Si una paciente quisiera quedarse embarazada, o si durante el tratamiento se produce un embarazo, se debe interrumpir la administración de pioglitazona (ver sección 4.6).

Pioglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 2C8 (por ejemplo gemfibrozilo), o inductores de esta enzima (por ejemplo rifampicina). Debe controlarse la glucemia estrechamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de pioglitazona de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Los comprimidos de pioglitazona contienen lactosa monohidrato, y por lo tanto, no deben ser administrados a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón ni metformina. La administración concomitante de pioglitazona con sulfonilureas no parece afectar a la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ninguno de los subtipos del citocromo P450. No es esperable que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estas enzimas, p. ej. anticonceptivos orales, ciclosporinas, bloqueadores de los canales de calcio ni de los inhibidores de la HMGCoA reductasa.

La administración conjunta de pioglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) produjo un incremento de tres veces el área bajo la curva de pioglitazona. Debido a que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, puede ser necesario un descenso en la dosis de pioglitazona cuando se administre conjuntamente con gemfibrozilo. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4). Se ha observado que la administración conjunta de pioglitazona y rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) produjo una reducción del 54% del área bajo la curva de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de pioglitazona, cuando se administre conjuntamente con rifampicina. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se disponen de datos suficientes en humanos para determinar la seguridad de pioglitazona durante el embarazo. En estudios con pioglitazona en animales, se manifestó una restricción del crecimiento fetal. Este hecho se atribuyó a la acción de la pioglitazona en la disminución de la hiperinsulinemia materna y en el aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, que conlleva una reducción de la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal. La importancia de este mecanismo en humanos no queda clara por lo que no se debe utilizar pioglitazona durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado la presencia de pioglitazona en la leche de ratas que estaban amamantando. Se desconoce si la pioglitazona se secreta en la leche humana. Por ello, no se debe administrar pioglitazona a las madres durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios de fertilidad en animales no se observaron efectos sobre la copulación, la fecundación o el índice de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sepioglin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo los pacientes que experimenten alteraciones visuales deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se relacionan las reacciones adversas notificadas en exceso ($\geq 0,5\%$) con respecto a placebo, así como las que hayan aparecido en más de un caso aislado en pacientes que han recibido pioglitazona en los estudios doble ciego. Están ordenadas según los términos establecidos por MedRA para clasificación de órganos de sistemas y frecuencia absoluta. La definición de las frecuencias responde a los siguientes parámetros: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de incidencia y gravedad dentro de cada frecuencia.

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Infecciones e infestaciones					
infecciones del tracto respiratorio superior	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
bronquitis					frecuentes
sinusitis	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
anemia		frecuentes			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
hipoglucemia			poco frecuentes	muy frecuentes	frecuentes
aumento del apetito			poco frecuentes		
Trastornos del sistema nervioso					
hipoestesia	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
cefalea		frecuentes	poco frecuentes		
mareo			frecuentes		
insomnio	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos oculares					
anomalías de la visión ¹	frecuentes	frecuentes	poco frecuentes		
edema macular ²	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
vértigo			poco frecuentes		
Trastornos cardiacos					
insuficiencia cardiaca ³					frecuentes

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)					
cáncer de vejiga	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
disnea					frecuentes
Trastornos gastrointestinales					
flatulencia		poco frecuentes	frecuentes		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
sudoración			poco frecuentes		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
fracturas óseas ⁴	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
artralgia		frecuentes		frecuentes	frecuentes
dolor de espalda					frecuentes
Trastornos renales y urinarios					
hematuria		frecuentes			
glucosuria			poco frecuentes		
proteinuria			poco frecuentes		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
disfunción eréctil		frecuentes			

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
edema					muy frecuentes
fatiga			poco frecuentes		
Exploraciones complementarias					
aumento de peso ⁵	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
aumento de la creatinfosfoquinasa sérica				frecuentes	
aumento de la deshidrogenasa láctica			poco frecuentes		
aumento de la alanin aminotransferasa ⁶	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

¹ Se han notificado alteraciones de la visión principalmente al comienzo del tratamiento debido a alteración temporal en la turgencia y el índice refractivo de las lentes relacionadas con cambios en la glucosa sanguínea, tal y como se ha observado con otros agentes hipoglucemiantes.

² Se ha notificado edema en el 6-9% de los pacientes tratados con pioglitazona durante un periodo superior a un año en ensayos clínicos controlados. Los índices de edema para los grupos comparadores (sulfonilurea, metformina) fueron de 2-5%. Las notificaciones de edema fueron generalmente entre leves a moderadas y generalmente no hicieron necesaria la interrupción del tratamiento.

³ En ensayos clínicos controlados, la incidencia de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con pioglitazona fue la misma que con los grupos de tratamiento placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó cuando se utilizó en terapia combinada con insulina. En un estudio de variables cardiovasculares en pacientes con enfermedad macrovascular importante previa, la incidencia de insuficiencia cardiaca grave fue de 1,6% mayor con pioglitazona que con placebo cuando se añadió al tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no produjo un aumento de la mortalidad en este estudio. Raramente se ha comunicado la aparición de insuficiencia cardiaca tras la comercialización de pioglitazona, pero más frecuentemente cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca.

⁴ Se realizó un análisis agregado de informes de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos doble ciego, controlados con comparador, aleatorizados con más de 8100 pacientes en grupos de tratamiento con pioglitazona y 7400 en grupos tratados con el comparador con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observó una mayor tasa de fracturas en mujeres que recibieron pioglitazona (2,6%) frente al comparador (1,7%). No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%). En el estudio PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%) de las pacientes tratadas con pioglitazona

presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5%) de las pacientes tratadas con el comparador. No se observó un aumento del porcentaje de fractura en los hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente al comparador (2,1%).

⁵ En ensayos controlados con comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrado en monoterapia, fue de 2–3 kg durante un periodo superior a un año. Esto es similar a lo que se ha observado en el grupo comparador en tratamiento con sulfonilurea. En estudios de combinación, pioglitazona añadida a metformina dio lugar a un incremento medio de peso durante un periodo superior a un año de 1,5 kg; y añadida a sulfonilurea, de 2,8 kg. En grupos comparadores, la adición de sulfonilurea a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,3 kg y en la adición de metformina a sulfonilurea dio lugar a una pérdida media de peso de 1,0 kg.

⁶ En ensayos clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT tres veces superiores al límite superior de la normalidad, fue igual a placebo pero inferior a lo observado en los grupos que tienen como comparador metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona. Después de la comercialización se han notificado en raras ocasiones casos de elevación de los enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular. Aunque en muy raros casos se han notificado desenlaces fatales, no se ha establecido la relación causal con el fármaco.

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, algunos pacientes han tomado pioglitazona en una dosis superior a la dosis máxima recomendada de 45 mg al día. La dosis máxima notificada es de 120 mg/día, durante cuatro días y, a continuación, 180 mg/día durante siete días no asociándose con ningún otro síntoma.

En combinación con sulfonilurea o insulina se puede presentar hipoglucemia. En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas sintomáticas y generales correspondientes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos, medicamentos hipoglucemiantes, excluidas insulinas; código ATC: A10BG03.

Los efectos de la pioglitazona pueden producirse a través de una reducción de la resistencia a la insulina. Parece que la pioglitazona ejerce su acción al activar receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético en animales. Se ha demostrado que el tratamiento con pioglitazona reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina.

El control glucémico en ayunas y postprandial mejora en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como posprandiales. Un ensayo clínico que comparó pioglitazona con gliclazida en monoterapia se prolongó hasta dos años para calcular el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (definido como la presencia de una $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ después de los seis primeros meses de tratamiento). El análisis de Kaplan-Meier mostró que había un tiempo menor hasta el fracaso del tratamiento en pacientes tratados con gliclazida que en aquéllos tratados con pioglitazona. A los dos años, el control glucémico (definido como $HbA_{1c} < 8,0\%$) se mantuvo en un 69% de los pacientes tratados con pioglitazona, comparado con un 50% en los pacientes tratados con gliclazida. En un ensayo de dos años de terapia combinada que comparaba pioglitazona con gliclazida cuando se combinaban con metformina, el control glucémico medido como el cambio medio desde los valores iniciales de HbA_{1c} , fue similar entre ambos grupos después de un año. La tasa de empeoramiento de HbA_{1c} , durante el segundo año fue menor con pioglitazona que con gliclazida.

En un ensayo controlado con placebo, aquellos pacientes que presentaban un control glucémico inadecuado a pesar de haber tenido un período de optimización del tratamiento con insulina de tres meses de duración, se aleatorizaron para recibir pioglitazona o placebo durante 12 meses. Los pacientes que recibieron pioglitazona, presentaron una reducción media en HbA_{1c} de 0,45% en comparación con aquéllos que sólo recibieron insulina, y una reducción de la dosis de insulina en el grupo de pacientes tratados con pioglitazona.

El análisis HOMA muestra que la pioglitazona mejora la función de la célula beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Ensayos clínicos a dos años han indicado el mantenimiento de este efecto.

En ensayos clínicos a un año, la pioglitazona produjo de forma consistente una reducción significativa en la tasa de albumina/creatinina en comparación con los valores iniciales.

Se estudió el efecto de la pioglitazona (45 mg en monoterapia frente a placebo) en un pequeño ensayo de 18 semanas de duración en diabéticos tipo 2. Se asoció la pioglitazona con un aumento significativo de peso. La grasa visceral disminuyó significativamente, mientras que se producía un aumento de la masa grasa extra abdominal. Cambios similares en la distribución de la grasa corporal por pioglitazona se vieron acompañados por una mejoría de la sensibilidad insulínica. En la mayor parte de los ensayos clínicos se observó, en comparación con placebo, una reducción del total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, así como un aumento de las concentraciones de colesterol HDL, con pequeños aumentos aunque no clínicamente significativos de los niveles de colesterol LDL.

En ensayos clínicos de dos años de duración, la pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres y aumentó los niveles del colesterol HDL en comparación con placebo, metformina o gliclazida. La pioglitazona no produjo aumentos estadísticamente significativos en el colesterol LDL en comparación con placebo, mientras que se observaron reducciones con metformina y gliclazida. En un ensayo de 20 semanas, pioglitazona redujo los triglicéridos en ayunas, además de reducir la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto tanto en los triglicéridos absorbidos como en los sintetizados en el hígado. Estos efectos fueron independientes de los efectos sobre la glicemia y las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a los efectos de glibenclamida.

En el estudio PROactive, en el que se valoraron variables cardiovasculares, se aleatorizaron 5238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa para recibir pioglitazona o placebo junto con sus tratamientos antidiabético y cardiovascular preexistentes durante un tiempo de hasta 3,5 años. La población del estudio tenía una edad media de 62 años; la duración media de la diabetes fue de 9,5 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaba recibiendo insulina en combinación con metformina y/o una sulfonilurea. Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes debían haber presentado uno o más de los siguientes criterios de inclusión: infarto de miocardio, ictus, intervención cardíaca percutánea o injerto de bypass coronario, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica oclusiva. Casi la mitad de los pacientes presentaba infarto de miocardio previo y aproximadamente el 20% había tenido un ictus. Aproximadamente la mitad de la población del estudio presentaba al menos dos de los criterios de inclusión en cuanto a su historia cardiovascular. Casi todos los sujetos (95%) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (betabloqueantes, IECA, antagonistas de angiotensina II, bloqueantes de canales de calcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Aunque el estudio no logró alcanzar su objetivo primario, que era una variable compuesta de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, amputación importante de miembro inferior, revascularización coronaria y revascularización de miembro inferior, los resultados sugieren que no existe motivo de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona. Sin embargo, incrementó la incidencia de edema, aumento de peso e insuficiencia cardíaca. No se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardíaca.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pioglitazona en los diferentes grupos de la población pediátrica en Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las dos horas de la administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática para dosis de entre 2 mg y 60 mg. El estado estable se consigue después de cuatro a siete días de dosificación. La dosificación repetida no produce acumulación ni del compuesto ni de los metabolitos. La ingesta de alimentos no influye en la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80%.

Distribución

El volumen estimado de distribución en humanos es de 0,25 l/kg.

La pioglitazona y todos sus metabolitos activos están ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformación

La pioglitazona se metaboliza principalmente en el hígado mediante la hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del citocromo P450 2C8, aunque también pueden intervenir en menor escala otras isoformas. De los seis metabolitos identificados, tres son activos (M-II, M-III y M-IV). La pioglitazona y el metabolito M-III contribuyen de una forma similar a la eficacia, si se tiene en cuenta su actividad en cuanto a concentración y a unión a proteínas. Basándose en esto, el M-IV es aproximadamente tres veces más eficaz que la pioglitazona. La eficacia relativa del M-II es mínima.

En los estudios *in vitro* no se han encontrado evidencias de que la pioglitazona inhiba ninguno de los subtipos del citocromo P450. En humanos, no se ha demostrado inducción de los principales isoenzimas P450 inducibles 1A, 2C8/9 y 3A4.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón y metformina. Se ha notificado que la administración conjunta de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) origina un incremento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de pioglitazona (ver sección 4.5).

Eliminación

En humanos, tras la administración por vía oral de pioglitazona radiomarcada, la mayor parte de la dosis marcada se recuperó en las heces (55%) y en menor medida en la orina (45%). En animales, sólo se pudo detectar una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada en orina o en heces. La semivida media de eliminación plasmática de la pioglitazona inalterada, en humanos, es de cinco a seis horas, siendo para el total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos en estado estable son similares en personas de 65 años o más y en individuos jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal, sin embargo, el aclaramiento oral del fármaco parental es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre (sin unión) permanece inalterada.

Pacientes con insuficiencia hepática

La concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por lo tanto, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de la pioglitazona no unida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos, tras repetidas dosis administradas a ratones, ratas, perros y monos, se observó una expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia e hipertrofia cardíaca excéntrica reversible. Además, se observó aumento en los depósitos e infiltrados de grasa. Estos datos se observaron en todas estas especies, en concentraciones plasmáticas cuatro veces inferiores o iguales a la exposición clínica. La restricción del crecimiento fetal se hizo evidente en estudios con pioglitazona en animales. Esto es atribuible a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, reduciendo por tanto la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

La pioglitazona demostró carecer de potencial genotóxico en una serie exhaustiva de ensayos genotóxicos *in vivo* e *in vitro*. Se hizo evidente un aumento de la incidencia de hiperplasia (en machos y hembras) y tumores (en machos) del epitelio de la vejiga urinaria, en ratas tratadas con pioglitazona hasta dos años.

Se ha especulado con la formación y presencia de cálculos urinarios, con la consiguiente irritación e hiperplasia, como el mecanismo de base para la respuesta tumorigénica observada en las ratas macho. Un estudio sobre el mecanismo, realizado en ratas macho durante 24 meses, demostró que la administración de pioglitazona daba lugar a un aumento de la incidencia de cambios hiperplásicos en la vejiga urinaria. Una acidificación de la dieta redujo de forma significativa pero sin abolir del todo la incidencia de los tumores. La presencia de microcristales intensificó la respuesta hiperplásica pero no se consideró como la causa primaria de esos cambios hiperplásicos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de estos resultados tumorigénicos encontrados en ratas macho.

No hubo respuesta tumorigénica en ratones de ambos sexos. No se observó hiperplasia de la vejiga urinaria ni en perros ni en monos tratados con pioglitazona hasta 12 meses.

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con otras dos tiazolidinadionas aumentó el número de tumores de colon. Se desconoce la relevancia de estos datos.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA): no se prevé impacto ambiental derivado del uso clínico de pioglitazona.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carmelosa de calcio
Hidroxipropilcelulosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con 14, 28, 30, 50, 56, 90 y 98 comprimidos, en blíster de PA/Aluminio/PVC/Aluminioblíster.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sepioglin 45 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 45 mg de pioglitazona (en forma de hidrócloruro).

Excipientes:

Cada comprimido contiene 110.596 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Blanco, redondo, con forma plana, lleva grabado '45' en una cara y tiene un diámetro aproximado de 8,0 mm..

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pioglitazona está indicada como tratamiento de segunda o tercera elección de la diabetes mellitus tipo 2, conforme se describe a continuación:

En **monoterapia**

- En pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

En **doble terapia oral** en combinación con

- Metformina, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso) con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia oral.
- Una sulfonilurea, sólo en pacientes adultos que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada, y en los que no se logra un control glucémico adecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia.

En **triple terapia oral** en combinación con

- Metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), con un control glucémico inadecuado, a pesar de la doble terapia oral.

Pioglitazona también está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia (ver sección 4.4).

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA1c). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con pioglitazona puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.

En combinación con insulina, se puede continuar con la dosis actual de insulina tras iniciar tratamiento con pioglitazona. Si los pacientes experimentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Particularmente cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina, los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente (ver sección 4.4. Retención hídrica e insuficiencia cardíaca).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 4 ml/min) (ver sección 5.2). No se dispone de información sobre el uso de pioglitazona en pacientes dializados; por esta razón no se debe usar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se debe usar pioglitazona en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la pioglitazona en niños y adolescentes de menos de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos de pioglitazona se toman, por vía oral, una vez al día, con o sin comida. Se deben tragar los comprimidos con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

La pioglitazona está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;
- insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (NYHA, grado I a IV);
- insuficiencia hepática;
- cetoacidosis diabética;
- cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga;
- hematuria macroscópica no filiada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Retención hídrica e insuficiencia cardíaca

La pioglitazona puede producir retención hídrica; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Cuando se traten pacientes que presenten al menos un factor de riesgo para desarrollar

insuficiencia cardíaca congestiva (por ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o pacientes de edad avanzada), los médicos deben comenzar con la dosis disponible más baja y aumentar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Después de la comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historial de insuficiencia cardíaca. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema en los pacientes cuando se utilice pioglitazona en combinación con insulina. Como ambas, insulina y pioglitazona, están asociadas a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

Se ha realizado un estudio con pioglitazona en el que se valoraron variables cardiovasculares en pacientes menores de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa. Se añadió pioglitazona o placebo a los tratamientos antidiabético y cardiovascular previos durante un tiempo de hasta 3,5 años. Este estudio mostró un aumento en los casos de insuficiencia cardíaca aunque no supuso un aumento de la mortalidad en este estudio.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se utiliza en combinación con insulina en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos en 10.212 pacientes, 0,07%) cociente de riesgo HR=2,64(95% IC 1,11-6,31, P=0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02%) en los grupos control. Los datos epidemiológicos disponibles también sugieren un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, fundamentalmente en los pacientes tratados durante un mayor tiempo y con las dosis acumuladas más altas. No se puede excluir un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

Monitorización de la función hepática

En raras ocasiones, después de la comercialización, se han notificado casos de disfunción hepatocelular (ver sección 4.8). Por esta razón, se recomienda realizar determinaciones periódicas de los enzimas hepáticos a los pacientes tratados con pioglitazona. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona, se deben revisar los enzimas hepáticos. No se debe empezar el tratamiento con pioglitazona en pacientes que presenten elevación de los enzimas hepáticos en su situación basal (ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se recomienda monitorizar los enzimas hepáticos periódicamente en base al juicio clínico. Si, durante el tratamiento con pioglitazona, los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se debe volver a determinar los niveles de enzimas hepáticos tan pronto como sea posible. Se debe suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior de la normalidad. Se deben determinar los enzimas hepáticos cuando el paciente presente síntomas que sugieran disfunción hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura. Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con pioglitazona. Se debe suspender el tratamiento con este medicamento cuando se observen síntomas de ictericia.

Aumento de peso

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona se ha observado aumento de peso dosis dependiente, que puede ser debido a una acumulación de grasa y en algunos casos asociado a una retención de fluidos. En algunos casos el aumento de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardíaca, por tanto, se debe controlar cuidadosamente el peso. El control de la dieta forma parte del tratamiento de la diabetes. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan un estricto control calórico de la dieta.

Hematología

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y del hematocrito (4,1% de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, relacionada con hemodilución. Se observaron cambios similares con metformina (con reducciones relativas del 3–4% de hemoglobina y del 3,6–4,1% de hematocrito) y en menor extensión con sulfonilurea e insulina (con reducciones relativas de 1–2% de hemoglobina y 1–3,2% de hematocrito) en pacientes tratados en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

Hipoglucemia

Como consecuencia de un aumento de la sensibilidad a la insulina, los pacientes que reciban pioglitazona en doble o triple terapia oral con una sulfonilurea o terapia combinada con insulina pueden tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina.

Trastornos oculares

Se han comunicado en informes postcomercialización la aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con tiazolidinadonas, incluyendo pioglitazona. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre pioglitazona y el edema macular, pero los prescriptores deben estar alerta acerca de la posibilidad de edema macular si los pacientes notifican alteraciones de la agudeza visual; debe considerarse la derivación para una revisión oftalmológica apropiada.

Otros

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis agregado de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego en más de 8100 pacientes tratados con pioglitazona y 7400 tratados con comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años.

Se observaron fracturas en un 2,6% de las mujeres que recibieron pioglitazona frente al 1,7% de mujeres tratadas con un comparador. No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%).

La incidencia calculada de fractura fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con pioglitazona y del 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador.

El exceso del riesgo de fracturas observado en mujeres en este conjunto de datos con pioglitazona, es por lo tanto de 0,8 fracturas por cada 100 pacientes-año de uso.

En el estudio de riesgo cardiovascular PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas por 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con pioglitazona presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas por 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con comparador. No se observó un aumento en la tasa de fractura en hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente a comparador (2,1%).

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en las mujeres tratadas con pioglitazona.

Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas y se las debe avisar de dicho riesgo. Si una paciente quisiera quedarse embarazada, o si durante el tratamiento se produce un embarazo, se debe interrumpir la administración de pioglitazona (ver sección 4.6).

Pioglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 2C8 (por ejemplo gemfibrozilo), o inductores de esta enzima (por ejemplo rifampicina). Debe controlarse la glucemia estrechamente. Se debe considerar el ajuste de la dosis de pioglitazona de acuerdo con la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

Los comprimidos de Sepioglin contienen lactosa monohidrato, y por lo tanto, no deben ser administrados a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón ni metformina. La administración concomitante de pioglitazona con sulfonilureas no parece afectar a la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ninguno de los subtipos del citocromo P450. No es esperable que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estas enzimas, p. ej. anticonceptivos orales, ciclosporinas, bloqueadores de los canales de calcio ni de los inhibidores de la HMGCoA reductasa.

La administración conjunta de pioglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) produjo un incremento de tres veces el área bajo la curva de pioglitazona. Debido a que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, puede ser necesario un descenso en la dosis de pioglitazona cuando se administre conjuntamente con gemfibrozilo. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4). Se ha observado que la administración conjunta de pioglitazona y rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) produjo una reducción del 54% del área bajo la curva de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de pioglitazona, cuando se administre conjuntamente con rifampicina. Se debe considerar la estrecha monitorización de la glucemia (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se disponen de datos suficientes en humanos para determinar la seguridad de pioglitazona durante el embarazo. En estudios con pioglitazona en animales, se manifestó una restricción del crecimiento fetal. Este hecho se atribuyó a la acción de la pioglitazona en la disminución de la hiperinsulinemia materna y en el aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, que conlleva una reducción de la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal. La importancia

de este mecanismo en humanos no queda clara por lo que no se debe utilizar pioglitazona durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado la presencia de pioglitazona en la leche de ratas que estaban amamantando. Se desconoce si la pioglitazona se secreta en la leche humana. Por ello, no se debe administrar pioglitazona a las madres durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios de fertilidad en animales no se observaron efectos sobre la copulación, la fecundación o el índice de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sepioglin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo los pacientes que experimenten alteraciones visuales deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se relacionan las reacciones adversas notificadas en exceso ($\geq 0,5\%$) con respecto a placebo, así como las que hayan aparecido en más de un caso aislado en pacientes que han recibido pioglitazona en los estudios doble ciego. Están ordenadas según los términos establecidos por MedRA para clasificación de órganos de sistemas y frecuencia absoluta. La definición de las frecuencias responde a los siguientes parámetros: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de incidencia y gravedad dentro de cada frecuencia.

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Infecciones e infestaciones					
infecciones del tracto respiratorio superior	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
bronquitis					frecuente
sinusitis	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
anemia		frecuentes			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
hipoglucemia			poco frecuentes	muy frecuentes	frecuentes
aumento del apetito			poco frecuentes		
Trastornos del sistema nervioso					
hipoestesia	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
cefalea		frecuentes	poco frecuentes		
mareo			frecuentes		
insomnio	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos oculares					
anomalías de la visión ¹	frecuentes	frecuentes	poco frecuentes		
edema macular ²	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
vértigo			poco frecuentes		
Trastornos cardiacos					
insuficiencia cardiaca ³					frecuentes

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)					
cáncer de vejiga	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
disnea					frecuentes
Trastornos gastrointestinales					
flatulencia		poco frecuentes	frecuentes		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
sudoración			poco frecuentes		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
fracturas óseas ⁴	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
artralgia		frecuentes		frecuentes	frecuentes
dolor de espalda					frecuentes
Trastornos renales y urinarios					
hematuria		frecuentes			
glucosuria			poco frecuentes		
proteinuria			poco frecuentes		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
disfunción eréctil		frecuentes			

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
edema					muy frecuentes
fatiga			poco frecuentes		
Exploraciones complementarias					
aumento de peso ⁵	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes
aumento de la creatinofosfoquinasa sérica				frecuentes	
aumento de la deshidrogenasa láctica			poco frecuentes		
aumento de la alanin aminotransferasa ⁶	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

¹ Se han notificado alteraciones de la visión principalmente al comienzo del tratamiento debido a alteración temporal en la turgencia y el índice refractivo de las lentes relacionadas con cambios en la glucosa sanguínea, tal y como se ha observado con otros agentes hipoglucemiantes.

² Se ha notificado edema en el 6-9% de los pacientes tratados con pioglitazona durante un periodo superior a un año en ensayos clínicos controlados. Los índices de edema para los grupos comparadores (sulfonilurea, metformina) fueron de 2-5%. Las notificaciones de edema fueron generalmente entre leves a moderadas y generalmente no hicieron necesaria la interrupción del tratamiento.

³ En ensayos clínicos controlados, la incidencia de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con pioglitazona fue el mismo que con los grupos de tratamiento placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó cuando se utilizó en terapia combinada con insulina. En un estudio de variables cardiovasculares en pacientes con enfermedad macrovascular importante previa, la incidencia de insuficiencia cardíaca grave fue de 1,6% mayor con pioglitazona que con placebo cuando se añadió al tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no produjo un aumento de la mortalidad en este estudio. Raramente se ha notificado la aparición de insuficiencia cardíaca tras la comercialización de pioglitazona, pero más frecuentemente cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca.

⁴ Se realizó un análisis agregado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos doble ciego, controlados con comparador, aleatorizados con más de 8100 pacientes en grupos de tratamiento con pioglitazona y 7400 en grupos tratados con el comparador con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observó una mayor tasa de fracturas en mujeres que recibieron pioglitazona (2,6%) frente al comparador (1,7%). No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%). En el estudio PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%) de las pacientes tratadas con pioglitazona presentaron

fracturas frente a 23/905 (2,5%) de las pacientes tratadas con el comparador. No se observó un aumento del porcentaje de fractura en los hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente al comparador (2,1%).

⁵ En ensayos controlados con comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrado en monoterapia, fue de 2–3 kg durante un periodo superior a un año. Esto es similar a lo que se ha observado en el grupo comparador en tratamiento con sulfonilurea. En estudios de combinación, pioglitazona añadida a metformina dio lugar a un incremento medio de peso durante un periodo superior a un año de 1,5 kg; y añadida a sulfonilurea, de 2,8 kg. En grupos comparadores, la adición de sulfonilurea a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,3 kg y en la adición de metformina a sulfonilurea dio lugar a una pérdida media de peso de 1,0 kg.

⁶ En ensayos clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT tres veces superiores al límite superior de la normalidad, fue igual a placebo pero inferior a lo observado en los grupos que tienen como comparador metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona. Después de la comercialización se han notificado en raras ocasiones casos de elevación de los enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular. Aunque en muy raros casos se han notificado desenlaces fatales, no se ha establecido la relación causal con el fármaco.

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, algunos pacientes han tomado pioglitazona en una dosis superior a la dosis máxima recomendada de 45 mg al día. La dosis máxima notificada es de 120 mg/día, durante cuatro días y, a continuación, 180 mg/día durante siete días no asociándose con ningún otro síntoma.

En combinación con sulfonilurea o insulina se puede presentar hipoglucemia. En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas sintomáticas y generales correspondientes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos, medicamentos hipoglucemiantes, excluidas insulinas; código ATC: A10BG03.

Los efectos de la pioglitazona pueden producirse a través de una reducción de la resistencia a la insulina. Parece que la pioglitazona ejerce su acción al activar receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético en animales. Se ha demostrado que el tratamiento con pioglitazona reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina.

El control glucémico en ayunas y postprandial mejora en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como posprandiales. Un ensayo clínico que comparó pioglitazona con gliclazida en monoterapia se prolongó hasta dos años para calcular el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (definido como la presencia de una $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ después de los seis primeros meses de tratamiento). El análisis de Kaplan-Meier mostró que había un tiempo menor hasta el fracaso del tratamiento en pacientes tratados con gliclazida que en aquéllos tratados con pioglitazona. A los dos años, el control glucémico (definido como $HbA_{1c} < 8,0\%$) se mantuvo en un 69% de los pacientes tratados con pioglitazona, comparado con un 50% en los pacientes tratados con gliclazida. En un ensayo de dos años de terapia combinada que comparaba pioglitazona con gliclazida cuando se combinaban con metformina, el control glucémico medido como el cambio medio desde los valores iniciales de HbA_{1c} , fue similar entre ambos grupos después de un año. La tasa de empeoramiento de HbA_{1c} , durante el segundo año fue menor con pioglitazona que con gliclazida.

En un ensayo controlado con placebo, aquellos pacientes que presentaban un control glucémico inadecuado a pesar de haber tenido un período de optimización del tratamiento con insulina de tres meses de duración, se aleatorizaron para recibir pioglitazona o placebo durante 12 meses. Los pacientes que recibieron pioglitazona, presentaron una reducción media en HbA_{1c} de 0,45% en comparación con aquéllos que sólo recibieron insulina, y una reducción de la dosis de insulina en el grupo de pacientes tratados con pioglitazona.

El análisis HOMA muestra que la pioglitazona mejora la función de la célula beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Ensayos clínicos a dos años han indicado el mantenimiento de este efecto.

En ensayos clínicos a un año, la pioglitazona produjo de forma consistente una reducción significativa en la tasa de albumina/creatinina en comparación con los valores iniciales.

Se estudió el efecto de la pioglitazona (45 mg en monoterapia frente a placebo) en un pequeño ensayo de 18 semanas de duración en diabéticos tipo 2. Se asoció la pioglitazona con un aumento significativo de peso. La grasa visceral disminuyó significativamente, mientras que se producía un aumento de la masa grasa extra abdominal. Cambios similares en la distribución de la grasa corporal por pioglitazona se vieron acompañados por una mejoría de la sensibilidad insulínica. En la mayor parte de los ensayos clínicos se observó, en comparación con placebo, una reducción del total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, así como un aumento de las concentraciones de colesterol HDL, con pequeños aumentos aunque no clínicamente significativos de los niveles de colesterol LDL.

En ensayos clínicos de dos años de duración, la pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres y aumentó los niveles del colesterol HDL en comparación con placebo, metformina o gliclazida. La pioglitazona no produjo aumentos estadísticamente significativos en el colesterol LDL en comparación con placebo, mientras que se observaron reducciones con metformina y gliclazida. En un ensayo de 20 semanas, pioglitazona redujo los triglicéridos en ayunas, además de reducir la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto tanto en los triglicéridos absorbidos como en los sintetizados en el hígado. Estos efectos fueron independientes de los efectos sobre la glicemia y las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a los efectos de glibenclamida.

En el estudio PROactive, en el que se valoraron variables cardiovasculares, se aleatorizaron 5238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa para recibir pioglitazona o placebo junto con sus tratamientos antidiabético y cardiovascular preexistentes durante un tiempo de hasta 3,5 años. La población del estudio tenía una edad media de 62 años; la duración media de la diabetes fue de 9,5 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaba recibiendo insulina en combinación con metformina y/o una sulfonilurea. Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes debían haber presentado uno o más de los siguientes criterios de inclusión: infarto de miocardio, ictus, intervención cardíaca percutánea o injerto de bypass coronario, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica oclusiva. Casi la mitad de los pacientes presentaba infarto de miocardio previo y aproximadamente el 20% había tenido un ictus. Aproximadamente la mitad de la población del estudio presentaba al menos dos de los criterios de inclusión en cuanto a su historia cardiovascular. Casi todos los sujetos (95%) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (betabloqueantes, IECA, antagonistas de angiotensina II, bloqueantes de canales de calcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Aunque el estudio no logró alcanzar su objetivo primario, que era una variable compuesta de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, amputación importante de miembro inferior, revascularización coronaria y revascularización de miembro inferior, los resultados sugieren que no existe motivo de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona. Sin embargo, incrementó la incidencia de edema, aumento de peso e insuficiencia cardíaca. No se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardíaca.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con la pioglitazona en los diferentes grupos de la población pediátrica en Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las dos horas de la administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática para dosis de entre 2 mg y 60 mg. El estado estable se consigue después de cuatro a siete días de dosificación. La dosificación repetida no produce acumulación ni del compuesto ni de los metabolitos. La ingesta de alimentos no influye en la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80%.

Distribución

El volumen estimado de distribución en humanos es de 0,25 l/kg.

La pioglitazona y todos sus metabolitos activos están ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformación

La pioglitazona se metaboliza principalmente en el hígado mediante la hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del citocromo P450 2C8, aunque también pueden intervenir en menor escala otras isoformas. De los seis metabolitos identificados, tres son activos (M-II, M-III y M-IV). La pioglitazona y el metabolito M-III contribuyen de una forma similar a la eficacia, si se tiene en cuenta su actividad en cuanto a concentración y a unión a proteínas. Basándose en esto, el M-IV es aproximadamente tres veces más eficaz que la pioglitazona. La eficacia relativa del M-II es mínima.

En los estudios *in vitro* no se han encontrado evidencias de que la pioglitazona inhiba ninguno de los subtipos del citocromo P450. En humanos, no se ha demostrado inducción de los principales isoenzimas P450 inducibles 1A, 2C8/9 y 3A4.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón y metformina. Se ha notificado que la administración conjunta de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) origina un incremento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de pioglitazona (ver sección 4.5).

Eliminación

En humanos, tras la administración por vía oral de pioglitazona radiomarcada, la mayor parte de la dosis marcada se recuperó en las heces (55%) y en menor medida en la orina (45%). En animales, sólo se pudo detectar una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada en orina o en heces. La semivida media de eliminación plasmática de la pioglitazona inalterada, en humanos, es de cinco a seis horas, siendo para el total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos en estado estable son similares en personas de 65 años o más y en individuos jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal, sin embargo, el aclaramiento oral del fármaco parental es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre (sin unión) permanece inalterada.

Pacientes con insuficiencia hepática

La concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por lo tanto, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de la pioglitazona no unida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos, tras repetidas dosis administradas a ratones, ratas, perros y monos, se observó una expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia e hipertrofia cardíaca excéntrica reversible. Además, se observó aumento en los depósitos e infiltrados en grasa. Estos datos se observaron en todas estas especies, en concentraciones plasmáticas cuatro veces inferiores o iguales a la exposición clínica. La restricción del crecimiento fetal se hizo evidente en estudios con pioglitazona en animales. Esto es atribuible a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, reduciendo por tanto la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

La pioglitazona demostró carecer de potencial genotóxico en una serie exhaustiva de ensayos genotóxicos *in vivo* e *in vitro*. Se hizo evidente un aumento de la incidencia de hiperplasia (en machos y hembras) y tumores (en machos) del epitelio de la vejiga urinaria, en ratas tratadas con pioglitazona hasta dos años.

Se ha especulado con la formación y presencia de cálculos urinarios, con la consiguiente irritación e hiperplasia, como el mecanismo de base para la respuesta tumorigénica observada en las ratas macho. Un estudio sobre el mecanismo, realizado en ratas macho durante 24 meses, demostró que la administración de pioglitazona daba lugar a un aumento de la incidencia de cambios hiperplásicos en la vejiga urinaria. Una acidificación de la dieta redujo de forma significativa pero sin abolir del todo la incidencia de los tumores. La presencia de microcristales intensificó la respuesta hiperplásica pero no se consideró como la causa primaria de esos cambios hiperplásicos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de estos resultados tumorigénicos encontrados en ratas macho.

No hubo respuesta tumorigénica en ratones de ambos sexos. No se observó hiperplasia de la vejiga urinaria ni en perros ni en monos tratados con pioglitazona hasta 12 meses.

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con otras dos tiazolidinadionas aumentó el número de tumores de colon. Se desconoce la relevancia de estos datos.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA): no se prevé impacto ambiental derivado del uso clínico de pioglitazona.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carmelosa de calcio
Hidroxipropilcelulosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con 14, 28, 30, 50, 56, 90 y 98 comprimidos, en blíster de PA/Aluminio/PVC/Aluminioblíster.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC debe presentar en un plazo de 1 mes desde la decisión de la Comisión, un Plan de Gestión de Riesgos que incorporará medidas de minimización de riesgos, como se detalla más adelante, conformes a las que se exigen para el medicamento de referencia.

El TAC se compromete a realizar las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo al Plan de Gestión de Riesgos que ha de presentarse, y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las Especificaciones de Seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

IPS

El calendario de presentación de los IPS debe estar en línea con el calendario de presentación de IPS del medicamento de referencia.

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

El TAC dirigirá a todos los médicos que se espera que prescriban/usen pioglitazona un material educacional. Previamente a la distribución de la guía de prescripción en cada Estado Miembro, el TAC tiene que acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de este material educacional, junto con el plan de comunicación.

- Este material educacional va dirigido a incrementar la concienciación sobre los riesgos identificados de cáncer de vejiga e insuficiencia cardíaca y las recomendaciones globales para optimizar el margen de beneficio-riesgo a nivel del paciente.
- El material educacional para los médicos debe contener: La ficha técnica, el prospecto para el paciente y una Guía de Prescripción

La Guía de Prescripción debe resaltar lo siguiente:

- Los criterios de selección de los pacientes incluyendo que Pioglitazona no se debe utilizar como tratamiento de primera elección y enfatizando la necesidad de una revisión periódica del beneficio del tratamiento
- El riesgo de cáncer de vejiga y las recomendaciones pertinentes de minimización del riesgo
- El riesgo de insuficiencia cardíaca y las recomendaciones pertinentes de minimización del riesgo
- Una advertencia de precaución en la utilización en pacientes de edad avanzada de acuerdo a los riesgos relacionados con la edad (particularmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CARTONAJE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sepioglin 15 mg comprimidos

Pioglitazona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloreto)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sepioglin 15 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Sepioglin 30 mg comprimidos

Pioglitazona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

56 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sepioglin 30 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Sepioglin 45 mg comprimidos

Pioglitazona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 45 mg de pioglitazona (como hidrocloreto)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sepioglin 45 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sepioglin 15 mg comprimidos

Pioglitazona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vaia S.A. (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sepioglin 30 mg comprimidos

Pioglitazona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vaia S.A. (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sepioglin 45 mg comprimidos

Pioglitazona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vaia S.A. (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Sepioglin 15 mg comprimidos Pioglitazona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Sepioglin y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Sepioglin
3. Cómo tomar Sepioglin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sepioglin
6. Información adicional

1. QUÉ ES SEPIOGLIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Sepioglin contiene pioglitazona. Es un medicamento antidiabético que se usa para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de la insulina), cuando metformina no es adecuada o no ha funcionado correctamente. Este tipo de diabetes se presenta generalmente en los adultos.

Sepioglin sirve para controlar los niveles de azúcar en sangre cuando usted tiene diabetes tipo 2. Permite que su cuerpo utilice mejor la insulina que produce. Su médico controlará el efecto que Sepioglin le está haciendo entre los 3 y los 6 meses desde que comenzó el tratamiento.

Los comprimidos de Sepioglin se pueden utilizar solos en pacientes que no pueden tomar metformina y cuando la dieta y el ejercicio no han sido suficientes para controlar el nivel de azúcar o se pueden añadir a otros tratamientos (como metformina, sulfonilurea o insulina) si no han conseguido proporcionar un control suficiente de los niveles de azúcar.

2. ANTES DE TOMAR SEPIOGLIN

No tome Sepioglin

- si es alérgico (hipersensible) a la pioglitazona o a cualquiera de los demás componentes de Sepioglin.
- si tiene insuficiencia cardíaca o la ha tenido en el pasado.
- si tiene alguna enfermedad del hígado.
- si ha tenido cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que produce una rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos).
- si tiene o ha tenido cáncer de vejiga.
- si tiene sangre en la orina que no ha sido controlada por su médico.

Tenga especial cuidado con Sepioglin

Consulte con su médico antes de tomar este medicamento

- si tiene retención de líquidos o si tiene problemas del corazón, particularmente si es mayor de 75 años.
- si tiene un tipo especial de enfermedad ocular diabética llamada edema macular (hinchazón del fondo del ojo).

- si tiene quistes en los ovarios (síndrome de ovario poliquístico). Pueden aumentar las posibilidades de que se quede embarazada, ya que al tomar Sepioglin puede volver a ovular. Si éste es su caso utilice métodos anticonceptivos adecuados para evitar la posibilidad de un embarazo no planeado.
- si tiene problemas de hígado o corazón. Antes de comenzar el tratamiento con Sepioglin se le realizará un análisis de sangre para comprobar la función del hígado. Estos análisis deben realizarse periódicamente. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad del corazón o ictus previo que recibieron Sepioglin e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si experimenta signos de insuficiencia cardíaca tales como sensación de ahogo inusual, aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

Si toma Sepioglin junto con otros medicamentos para la diabetes, es más probable que su nivel de azúcar pueda descender por debajo del límite normal (hipoglucemia).

Puede mostrar también una reducción del recuento de células de la sangre (anemia)

Fracturas óseas

Se ha observado un mayor número de fracturas de hueso en las mujeres (pero no en hombres) que tomaban pioglitazona. Su médico tendrá esto en cuenta cuando trate su diabetes.

Niños

No está recomendado en niños menores de 18 años

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Generalmente puede seguir tomando otros medicamentos mientras tome los comprimidos de Sepioglin. Sin embargo ciertos medicamentos tienen una mayor probabilidad de afectar al contenido de azúcar en sangre:

- gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol)
- rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis y otras infecciones)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos medicamentos. Controlarán su nivel de azúcar en sangre y puede que necesite cambiar la dosis de Sepioglin.

Toma de Sepioglin con los alimentos y bebidas

Puede tomar los comprimidos con o sin comida. Tómelos con un vaso de agua.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si:

- está o cree que puede estar embarazada o está planeando quedarse embarazada
- está dando el pecho o planea dar el pecho a su hijo

Su médico le aconsejará que deje de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La pioglitazona no afecta la capacidad para conducir o utilizar máquinas, pero debe tener precaución si experimenta alteraciones visuales.

Información importante sobre algunos de los componentes de Sepioglin

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Si su médico le ha informado de que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar Sepioglin.

3. CÓMO TOMAR SEPIOGLIN

Debe tomar un comprimido de 15 mg de pioglitazona al día. Su médico le indicará si tiene que tomar una cantidad diferente.

Si cree que Sepioglin le está haciendo poco efecto, consulte con su médico.

Cuando tome Sepioglin en combinación con otros medicamentos usados para tratar la diabetes (como insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida), su médico le indicará si tiene que tomar una menor cantidad de esos medicamentos.

Su médico le pedirá que se haga análisis de sangre periódicos mientras esté en tratamiento con Sepioglin. Estos análisis son necesarios para controlar que su hígado funciona normalmente.

Si sigue una dieta para diabéticos, manténgala mientras tome Sepioglin.

Debe controlar su peso con regularidad. Si aumenta de peso, informe a su médico.

Si toma más Sepioglin del que debiera

Si, de forma accidental, toma demasiados comprimidos, o si alguna otra persona (p.ej. un niño) toma su medicamento, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico. Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir por debajo de lo normal, pero se puede aumentar tomando azúcar. Es recomendable que lleve algunos terrones de azúcar, caramelos, galletas o algún zumo de fruta azucarado.

Si olvida tomar Sepioglin

Tome Sepioglin todos los días, tal como se lo han recetado. Si olvida tomar una dosis, siga con su tratamiento como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Sepioglin

Sepioglin se debe tomar diariamente para que el tratamiento tenga el efecto adecuado. Si interrumpe la toma de Sepioglin puede aumentarle el nivel de azúcar en sangre. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Sepioglin puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En particular, los pacientes han presentado los siguientes efectos adversos graves:

Insuficiencia cardíaca, de presentación frecuente (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) en los pacientes que toman pioglitazona en combinación con insulina. Los síntomas son sensación de ahogo inusual o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema). Si experimenta alguno de estos síntomas, sobre todo si tiene más de 65 años, consulte con su médico de inmediato.

Con poca frecuencia (entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes) se ha desarrollado cáncer de vejiga en pacientes que toman pioglitazona. Los signos y síntomas incluyen sangre en la orina, dolor al orinar o necesidad urgente de orinar. Si experimenta alguno de estos síntomas consulte con su médico inmediatamente.

Los pacientes que toman pioglitazona en combinación con insulina también presentaron de manera frecuente hinchazón localizada (edema). Consulte con su médico lo antes posible si experimenta este efecto adverso.

Fracturas óseas: se han notificado de manera frecuente (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) en mujeres que toman pioglitazona. Consulte con su médico lo antes posible si experimenta este efecto adverso.

También se ha notificado visión borrosa debido a la hinchazón (o líquido) en el fondo del ojo (frecuencia desconocida) en pacientes que toman pioglitazona. Si experimenta este síntoma por primera vez o si ya lo presentaba y empeora, consulte con su médico lo antes posible.

Otros efectos adversos que han experimentado algunos pacientes al tomar pioglitazona son:

frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- infección respiratoria,
- anomalías de la visión,
- aumento de peso,
- entumecimiento

poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- inflamación de los senos nasales (sinusitis)
- dificultad para dormir (insomnio)

desconocidos (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- incremento de las enzimas hepáticas

Otros efectos adversos que han experimentado algunos pacientes al tomar pioglitazona junto con otros medicamentos antidiabéticos son:

muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes).

- disminución del azúcar en la sangre (hipoglucemia)

frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- dolor de cabeza
- mareo
- dolor de las articulaciones
- impotencia
- dolor de espalda
- falta de aire
- ligera reducción de la cantidad de células rojas de la sangre
- gases (flatulencia)

poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- azúcar en la orina, proteínas en la orina
- incremento de las enzimas
- vértigo
- sudoración
- fatiga
- aumento del apetito

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE SEPIOGLIN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Sepioglin después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Sepioglin

- El principio activo es pioglitazona. Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloreto).
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, carmelosa de calcio y estearato de magnesio.

Aspecto de Sepioglin y contenido del envase

Los comprimidos de Sepioglin son blancos, redondos, con forma plana, llevan grabado '15' en una cara y tiene un diámetro aproximado de 5,5 mm. Los comprimidos se suministran en envases con plaquetas de PA/aluminio/PVC/aluminio de 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grecia.

Responsable de la fabricación

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grecia

Este prospecto fue aprobado en {mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Sepioglin 30 mg comprimidos

Pioglitazona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Sepioglin y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Sepioglin
3. Cómo tomar Sepioglin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sepioglin
6. Información adicional

1. QUÉ ES SEPIOGLIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Sepioglin contiene pioglitazona. Es un medicamento antidiabético que se usa para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de la insulina), cuando metformina no es adecuada o no ha funcionado correctamente. Este tipo de diabetes se presenta generalmente en los adultos.

Sepioglin sirve para controlar los niveles de azúcar en sangre cuando usted tiene diabetes tipo 2. Permite que su cuerpo utilice mejor la insulina que produce. Su médico controlará el efecto que Sepioglin le está haciendo entre los 3 y los 6 meses desde que comenzó el tratamiento.

Los comprimidos de Sepioglin se pueden utilizar solos en pacientes que no pueden tomar metformina y cuando la dieta y el ejercicio no han sido suficientes para controlar el nivel de azúcar o se pueden añadir a otros tratamientos (como metformina, sulfonilurea o insulina) si no han conseguido proporcionar un control suficiente de los niveles de azúcar.

2. ANTES DE TOMAR SEPIOGLIN

No tome Sepioglin

- si es alérgico (hipersensible) a la pioglitazona o a cualquiera de los demás componentes de Sepioglin.
- si tiene insuficiencia cardíaca o la ha tenido en el pasado.
- si tiene alguna enfermedad del hígado.
- si ha tenido cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que produce una rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos).
- si tiene o ha tenido cáncer de vejiga.
- si tiene sangre en la orina que no ha sido controlada por su médico.

Tenga especial cuidado con Sepioglin

Consulte con su médico antes de tomar este medicamento

- si tiene retención de líquidos o si tiene problemas del corazón, particularmente si es mayor de 75 años.
- si tiene un tipo especial de enfermedad ocular diabética llamada edema macular (hinchazón del fondo del ojo).

- si tiene quistes en los ovarios (síndrome de ovario poliquístico). Pueden aumentar las posibilidades de que se quede embarazada, ya que al tomar Sepioglin puede volver a ovular. Si éste es su caso utilice métodos anticonceptivos adecuados para evitar la posibilidad de un embarazo no planeado
- si tiene problemas de hígado o corazón. Antes de comenzar el tratamiento con Sepioglin se le realizará un análisis de sangre para comprobar la función del hígado. Estos análisis deben realizarse periódicamente. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad del corazón o ictus previo que recibieron Sepioglin e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si experimenta signos de insuficiencia cardíaca tales como sensación de ahogo inusual, aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

Si toma Sepioglin junto con otros medicamentos para la diabetes, es más probable que su nivel de azúcar pueda descender por debajo del límite normal (hipoglucemia).

Puede mostrar también una reducción del recuento de células de la sangre (anemia)

Fracturas óseas

Se ha observado un mayor número de fracturas de hueso en las mujeres (pero no en hombres) que tomaban pioglitazona. Su médico tendrá esto en cuenta cuando trate su diabetes.

Niños

No está recomendado en niños menores de 18 años

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Generalmente puede seguir tomando otros medicamentos mientras tome los comprimidos de Sepioglin. Sin embargo ciertos medicamentos tienen una mayor probabilidad de afectar al contenido de azúcar en sangre:

- gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol)
- rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis y otras infecciones)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos medicamentos. Controlarán su nivel de azúcar en sangre y puede que necesite cambiar la dosis de Sepioglin.

Toma de Sepioglin con los alimentos y bebidas

Puede tomar los comprimidos con o sin comida. Tómelos con un vaso de agua.

Embarazo y Lactancia

Informe a su médico si:

- está o cree que puede estar embarazada o está planeando quedarse embarazada
- está dando el pecho o planea dar el pecho a su hijo

Su médico le aconsejará que deje de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

La pioglitazona no afecta la capacidad para conducir o utilizar máquinas, pero debe tener precaución si experimenta alteraciones visuales.

Información importante sobre algunos de los componentes de Sepioglin

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Si su médico le ha informado que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar Sepioglin.

3. CÓMO TOMAR SEPIOGLIN

Debe tomar un comprimido de 30 mg de pioglitazona al día. Su médico le indicará si tiene que tomar una cantidad diferente.

Si cree que Sepioglin le está haciendo poco efecto, consulte con su médico.

Cuando tome Sepioglin en combinación con otros medicamentos usados para tratar la diabetes (como insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida), su médico le indicará si tiene que tomar una menor cantidad de esos medicamentos.

Su médico le pedirá que se haga análisis de sangre periódicos mientras esté en tratamiento con Sepioglin. Estos análisis son necesarios para controlar que su hígado funciona normalmente.

Si sigue una dieta para diabéticos, manténgala mientras tome Sepioglin.

Debe controlar su peso con regularidad. Si aumenta de peso, informe a su médico.

Si toma más Sepioglin del que debiera

Si, de forma accidental, toma demasiados comprimidos, o si alguna otra persona (p.ej. un niño) toma su medicamento, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico. Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir por debajo de lo normal, pero se puede aumentar tomando azúcar. Es recomendable que lleve algunos terrones de azúcar, caramelos, galletas o algún zumo de fruta azucarado.

Si olvida tomar Sepioglin

Tome Sepioglin todos los días, tal como se lo han recetado. Si olvida tomar una dosis, siga con su tratamiento como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Sepioglin

Sepioglin se debe tomar diariamente para que el tratamiento tenga el efecto adecuado. Si interrumpe la toma de Sepioglin puede aumentarle el nivel de azúcar en sangre. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Sepioglin puede tener efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.

En particular, los pacientes han presentado los siguientes efectos adversos graves:

Insuficiencia cardíaca, de presentación frecuente (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) en los pacientes que toman pioglitazona en combinación con insulina. Los síntomas son sensación de ahogo inusual o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema). Si experimenta alguno de estos síntomas, sobre todo si tiene más de 65 años, consulte con su médico de inmediato.

Con poca frecuencia (entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes) se ha desarrollado cáncer de vejiga en pacientes que toman pioglitazona. Los signos y síntomas incluyen sangre en la orina, dolor al orinar o necesidad urgente de orinar. Si experimenta alguno de estos síntomas consulte con su médico inmediatamente.

Los pacientes que toman pioglitazona en combinación con insulina también presentaron de manera frecuente hinchazón localizada (edema). Consulte con su médico lo antes posible si experimenta este efecto adverso.

Fracturas óseas: se han notificado de manera frecuente (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) en mujeres que toman pioglitazona. Consulte con su médico lo antes posible si experimenta este efecto adverso.

También se ha notificado visión borrosa debido a la hinchazón (o líquido) en el fondo del ojo (frecuencia desconocida) en pacientes que toman pioglitazona. Si experimenta este síntoma por primera vez o si ya lo presentaba y empeora, consulte con su médico lo antes posible.

Otros efectos adversos que han experimentado algunos pacientes al tomar pioglitazona son:

frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- infección respiratoria,
- anomalías de la visión,
- aumento de peso,
- entumecimiento

poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- inflamación de los senos nasales (sinusitis)
- dificultad para dormir (insomnio)

desconocidos (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- incremento de las enzimas hepáticas

Otros efectos adversos que han experimentado algunos pacientes al tomar pioglitazona junto con otros medicamentos antidiabéticos son:

muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes).

- disminución del azúcar en la sangre (hipoglucemia)

frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- dolor de cabeza
- mareo
- dolor de las articulaciones
- impotencia
- dolor de espalda
- falta de aire
- ligera reducción de la cantidad de células rojas de la sangre
- gases (flatulencia)

poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- azúcar en la orina, proteínas en la orina
- incremento de las enzimas
- vértigo
- sudoración
- fatiga
- aumento del apetito

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico

5. CONSERVACIÓN DE SEPIOGLIN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Sepioglin después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Sepioglin

- El principio activo es pioglitazona. Cada comprimido contiene 30 mg de pioglitazona (como hidrocloreto).
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, carmelosa de calcio y estearato de magnesio.

Aspecto de Sepioglin y contenido del envase

Los comprimidos de 30 mg de Sepioglin son blancos, redondos, con forma plana, con una ranura en un lado, llevan grabado '30' en una cara y tiene un diámetro aproximado de 7,0 mm. Los comprimidos se suministran en envases con plaquetas en PA/Aluminio/PVC/Aluminio de 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grecia.

Responsable de la fabricación

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grecia

Este prospecto fue aprobado en {mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Sepioglin 45 mg comprimidos

Pioglitazona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Sepioglin y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Sepioglin
3. Cómo tomar Sepioglin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sepioglin
6. Información adicional

1. QUÉ ES SEPIOGLIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Sepioglin contiene pioglitazona. Es un medicamento antidiabético que se usa para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de la insulina), cuando metformina no es adecuada o no ha funcionado correctamente. Este tipo de diabetes se presenta generalmente en los adultos.

Sepioglin sirve para controlar los niveles de azúcar en sangre cuando usted tiene diabetes tipo 2. Permite que su cuerpo utilice mejor la insulina que produce. Su médico controlará el efecto que Sepioglin le está haciendo entre los 3 y los 6 meses desde que comenzó el tratamiento.

Los comprimidos de Sepioglin se pueden utilizar solos en pacientes que no pueden tomar metformina y cuando la dieta y el ejercicio no han sido suficientes para controlar el nivel de azúcar o se pueden añadir a otros tratamientos (como metformina, sulfonilurea o insulina) si no han conseguido proporcionar un control suficiente de los niveles de azúcar.

2. ANTES DE TOMAR SEPIOGLIN

No tome Sepioglin

- si es alérgico (hipersensible) a la pioglitazona o a cualquiera de los demás componentes de Sepioglin.
- si tiene insuficiencia cardíaca o la ha tenido en el pasado.
- si tiene alguna enfermedad del hígado.
- si ha tenido cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que produce una rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos).
- si tiene o ha tenido cáncer de vejiga.
- si tiene sangre en la orina que no ha sido controlada por su médico.

Tenga especial cuidado con Sepioglin

Consulte con su médico antes de tomar este medicamento

- si tiene retención de líquidos o si tiene problemas del corazón, particularmente si es mayor de 75 años.
- si tiene un tipo especial de enfermedad ocular diabética llamada edema macular (hinchazón del fondo del ojo).

- si tiene quistes en los ovarios (síndrome de ovario poliquístico). Pueden aumentar las posibilidades de que se quede embarazada, ya que al tomar Sepioglin puede volver a ovular. Si éste es su caso utilice métodos anticonceptivos adecuados para evitar la posibilidad de un embarazo no planeado.
- si tiene problemas de hígado o corazón. Antes de comenzar el tratamiento con Sepioglin se le realizará un análisis de sangre para comprobar la función del hígado. Estos análisis deben realizarse periódicamente. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad del corazón o ictus previo que recibieron Sepioglin e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si experimenta signos de insuficiencia cardíaca tales como sensación de ahogo inusual, aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

Si toma Sepioglin junto con otros medicamentos para la diabetes, es más probable que su nivel de azúcar pueda descender por debajo del límite normal (hipoglucemia).

Puede mostrar también una reducción del recuento de células de la sangre (anemia).

Fracturas óseas

Se ha observado un mayor número de fracturas de hueso en las mujeres (pero no en hombres) que tomaban pioglitazona. Su médico tendrá esto en cuenta cuando trate su diabetes.

Niños

No está recomendado en niños menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Generalmente puede seguir tomando otros medicamentos mientras tome los comprimidos de Sepioglin. Sin embargo ciertos medicamentos tienen una mayor probabilidad de afectar al contenido de azúcar en sangre:

- gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol)
- rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis y otras infecciones)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos medicamentos. Controlarán su nivel de azúcar en sangre y puede que necesite cambiar la dosis de Sepioglin.

Toma de Sepioglin con los alimentos y bebidas

Puede tomar los comprimidos con o sin comida. Tómelos con un vaso de agua.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si:

- está o cree que puede estar embarazada o está planeando quedarse embarazada
- está dando el pecho o planea dar el pecho a su hijo

Su médico le aconsejará que deje de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La pioglitazona no afecta la capacidad para conducir o utilizar máquinas, pero debe tener precaución si experimenta alteraciones visuales.

Información importante sobre algunos de los componentes de Sepioglin

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Si su médico le ha informado de que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar Sepioglin.

3. CÓMO TOMAR SEPIOGLIN

Debe de tomar un comprimido de 45 mg de pioglitazona al día. Su médico le indicará si tiene que tomar una cantidad diferente.

Si cree que Sepioglin le está haciendo poco efecto, consulte con su médico.

Cuando tome Sepioglin en combinación con otros medicamentos usados para tratar la diabetes (como insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida), su médico le indicará si tiene que tomar una menor cantidad de esos medicamentos.

Su médico le pedirá que se haga análisis de sangre periódicos mientras esté en tratamiento con Sepioglin. Estos análisis son necesarios para controlar que su hígado funciona normalmente.

Si sigue una dieta para diabéticos, manténgala mientras tome Sepioglin.

Debe controlar su peso con regularidad. Si aumenta de peso, informe a su médico.

Si toma más Sepioglin del que debiera

Si, de forma accidental, toma demasiados comprimidos, o si alguna otra persona (p.ej. un niño) toma su medicamento, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico. Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir por debajo de lo normal, pero se puede aumentar tomando azúcar. Es recomendable que lleve algunos terrones de azúcar, caramelos, galletas o algún zumo de fruta azucarado.

Si olvida tomar Sepioglin

Tome Sepioglin todos los días, tal como se lo han recetado. Si olvida tomar una dosis, siga con su tratamiento como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Sepioglin

Sepioglin se debe tomar diariamente para que el tratamiento tenga el efecto adecuado. Si interrumpe la toma de Sepioglin puede aumentarle el nivel de azúcar en sangre. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Sepioglin puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En particular, los pacientes han presentado los siguientes efectos adversos graves:

Insuficiencia cardíaca, de presentación frecuente (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) en los pacientes que toman pioglitazonas en combinación con insulina. Los síntomas son sensación de ahogo inusual o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema). Si experimenta alguno de estos síntomas, sobre todo si tiene más de 65 años, consulte con su médico de inmediato.

Con poca frecuencia (entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes) se ha desarrollado cáncer de vejiga en pacientes que toman pioglitazona. Los signos y síntomas incluyen sangre en la orina, dolor al orinar o necesidad urgente de orinar. Si experimenta alguno de estos síntomas consulte con su médico inmediatamente.

Los pacientes que toman pioglitazona en combinación con insulina también presentaron de manera frecuente hinchazón localizada (edema). Consulte con su médico lo antes posible si experimenta este efecto adverso.

Fracturas óseas: se han notificado de manera frecuente (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) en mujeres que toman pioglitazona. Consulte con su médico lo antes posible si experimenta este efecto adverso.

También se ha notificado visión borrosa debido a la hinchazón (o líquido) en el fondo del ojo (frecuencia desconocida) en pacientes que toman pioglitazona. Si experimenta este síntoma por primera vez o si ya lo presentaba y empeora, consulte con su médico lo antes posible.

Otros efectos adversos que han experimentado algunos pacientes al tomar pioglitazona son:

frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- infección respiratoria,
- anomalías de la visión,
- aumento de peso,
- entumecimiento

poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- inflamación de los senos nasales (sinusitis)
- dificultad para dormir (insomnio)

desconocidos (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- incremento de las enzimas hepáticas

Otros efectos adversos que han experimentado algunos pacientes al tomar pioglitazona junto con otros medicamentos antidiabéticos son:

muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- disminución del azúcar en la sangre (hipoglucemia)

frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- dolor de cabeza
- mareo
- dolor de las articulaciones
- impotencia
- dolor de espalda
- falta de aire
- ligera reducción de la cantidad de células rojas de la sangre
- gases (flatulencia)

poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- azúcar en la orina, proteínas en la orina
- incremento de las enzimas
- vértigo
- sudoración
- fatiga
- aumento del apetito

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico

5. CONSERVACIÓN DE SEPIOGLIN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Sepioglin después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Sepioglin

- El principio activo es pioglitazona. Cada comprimido contiene 45 mg de pioglitazona (como hidrócloruro).
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, hiprolosa, carmelosa de calcio y estearato de magnesio.

Aspecto de Sepioglin y contenido del envase

Los comprimidos de Sepioglin de 45 mg. son blancos, redondos, con forma plana, llevan grabado '45' en una cara y tienen un diámetro aproximado de 8,0 mm. Los comprimidos se suministran en envases con plaquetas de PA/Aluminio/PVC/Aluminio de 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grecia..

Responsable de la fabricación

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grecia.

Este prospecto fue aprobado en {mes/año}:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>