

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjelpestoffer:

Hver tablett inneholder 36,866 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde, flate tabletter merket "15" på den ene siden og med en diameter på ca. 5,5 mm..

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

som oral **monoterapi**

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

som kombinasjonsbehandling **med ett annet peroralt antidiabetikum**

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

som kombinasjonsbehandling **med to andre perorale antidiabetika**

- metformin og sulfonylurea hos voksne pasienter (spesielt overvektige pasienter) med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross kombinasjon av to perorale antidiabetika.
- Pioglitazon er også indisert i kombinasjon med insulin hos voksne type 2 diabetikere med utilstrekkelig glykemisk kontroll under insulinbehandling, der metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse (se pkt. 4.4).

Etter initiering av behandling med pioglitazon bør pasienter undersøkes etter 3 til 6 måneder for å vurdere om behandlingsrespons er tilfredsstillende (f.eks. reduksjon av HbA1c). Hos pasienter som ikke viser tilfredsstillende respons bør behandling med pioglitazon seponeres. I lys av mulig risiko ved langvarig behandling, bør forskrivere bekrefte at fordelene ved pioglitazon er opprettholdt ved etterfølgende rutineundersøkelser (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Pioglitazon er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskeretensjon og hjertesvikt

Pioglitazon kan forårsake væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Ved behandling av pasienter som har minst en risikofaktor for utvikling av kongestiv hjertesvikt (f.e.k.s. tidligere myokardinfarkt eller symptomatisk koronar arteriell lidelse eller eldre pasienter), bør man starte med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på

hjertesvikt, vektøkning eller ødem, særlig de med redusert hjertefunksjon. Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon er brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem når pioglitazon benyttes i kombinasjon med insulin. Siden både insulin og pioglitazon er assosiert med væskeretensjon, kan samtidig bruk øke risikoen for ødemer. Pioglitazonbehandling bør avsluttes ved forverring av kardial status.

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

Eldre

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

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

Blærekreft

Tilfeller av blærekreft har blitt hyppigere rapportert i en meta-analyse fra kontrollerte kliniske studier med pioglitazon (19 tilfeller blant 12506 pasienter, 0,15 %) sammenlignet med kontrollgrupper (7 tilfeller blant 10212 pasienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,1-6,31, P=0,029). Etter eksklusjon av pasienter som var blitt eksponert for studielegemidlet i mindre enn ett år ved blærekreftdiagnosen, var det 7 tilfeller (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene. Tilgjengelige epidemiologiske data tyder også på en liten, økt risiko for blærekreft hos diabetiske pasienter behandlet med pioglitazon, spesielt hos pasienter som får langvarig behandling samt høyest, kumulative doser. En mulig risiko etter kortvarig behandling kan ikke utelukkes.

Risikofaktorer for blærekreft bør vurderes før initiering av pioglitazonbehandling (risikofaktorer inkluderer alder, røykevaner, eksponering overfor enkelte yrkesrelaterte eller kjemoterapeutiske midler, f.eks. cyklofosamid eller tidligere strålebehandling i bekkenområdet). Enhver årsak til makroskopisk hematuri bør undersøkes før initiering av pioglitazonbehandling.

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

Monitorering av leverfunksjon

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

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

Vektøkning

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

Hematologi

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

Hypoglykemi

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

Øyelidelser

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

Annet

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

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

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

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

Risikoen for frakturer skal tas i betraktning ved langtidsbehandling med pioglitazon hos kvinner.

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

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert hyppigere ($\geq 0,5\%$), og mer enn som isolerte tilfeller, hos pasienter som fikk pioglitazon sammenlignet med placebo i dobbeltblinde studier er listet nedenfor klassifisert etter MedDRA konvensjonen for frekvens og organklasse. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til

< 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende insidens og alvorlighetsgrad.

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
Infeksjoner og parasittære sykdommer					
infeksjon i øvre luftveier	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
bronkitt					vanlige
sinusitt	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					
anemi		vanlige			
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer					
hypoglykemi			mindre vanlige	svært vanlige	vanlige
økt appetitt			mindre vanlige		
Nevrologiske sykdommer					
hypestesi	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
hodepine		vanlige	mindre vanlige		
svimmelhet			vanlige		
insomnia	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Øyesykdommer					
endret syn ¹	vanlige	vanlige	mindre vanlige		
makulaødem ²	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint					
vertigo			mindre vanlige		
Hjerte-sykdommer					
hjertesvikt ³					vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster					

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
og polypper)					
blærekreft	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorga- ner, thorax og mediastinum					
dyspné					vanlige
Gastrointestinal- e sykdommer					
flatulens		mindre vanlige	vanlige		
Hud- og underhuds- sykdommer					
svetting			mindre vanlige		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					
benfraktur ⁴	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
artralgi		vanlige		vanlige	vanlige
ryggsmarter					vanlige
Sykdommer i nyre- og urinveier					
hematuri		vanlige			
glukosuri			mindre vanlige		
proteinuri			mindre vanlige		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer					
erekttil dysfunksjon		vanlige			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet					
ødem					svært vanlige
tretthet			mindre vanlige		

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
Undersøkelser					
vektøkning ⁵	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
økt kreatinkinase i blod				vanlige	
økt laktatdehydrogen ase			mindre vanlige		
økt alaninamino- transferase ⁶	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent

¹ Endret syn er hovedsaklig rapportert tidlig i behandlingen, og er relatert til endringer i blodglukosenivå forårsaket av forbigående endringer av turgiditet og refraksjonsindeks i linsen, som observert med andre hypoglykemiske behandlinger.

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

³ I kontrollerte kliniske studier var insidensen av rapportert hjertesvikt ved pioglitazonbehandling den samme som ved placebo-, metformin- og sulfonfylurea-behandlede pasienter, men økt ved kombinasjonsbehandling med insulin. I en studie hos pasienter med eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, var insidens av alvorlig hjertesvikt 1,6 % høyere for pioglitazon enn for placebo ved tillegg til behandling som inkluderte insulin. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien. Etter markedsføring er hjertesvikt rapportert sjelden, men hyppigere når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt.

⁴ En samleanalyse av rapporter om bivirkninger fra randomiserte, kontrollerte, dobbelt blinde kliniske studier hos mer enn 8100 pasienter behandlet med pioglitazon og 7400 med komparator i inntil 3,5 år er gjennomført. En høyere frakturnrate ble observert hos kvinner som tok pioglitazon (2,6 %) versus komparator (1,5 %). Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %).

I PROactive-studien, studie over 3,5 år, erfarte 44/870 (5,1 %) av kvinnene frakturer, sammenlignet med 23/905 (2,5 %) av pasientene behandlet med komparator. Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %).

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

⁶ I kliniske studier med pioglitazon, var forekomsten av økning av ALAT til mer enn tre ganger over øvre normalgrense, lik som for placebo, men lavere enn det som ble sett i komparatorgruppene med metformin eller sulfonfylurea. Gjennomsnittsnivå for leverenzymmer sank ved pioglitazonbehandling. Sjeldne tilfeller av forhøyede leverenzymmer og hepatocellulær dysfunksjon har forekommet ved bruk etter markedsføring. Selv om dette har vært fatalt i svært sjeldne tilfeller, er en kausal sammenheng ikke etablert.

4.9 Overdosering

I kliniske studier har pasienter tatt pioglitazon med høyere doser enn den høyeste anbefalte dose på 45 mg daglig. Den høyeste rapporterte dose på 120 mg/dag i fire dager, deretter 180 mg/dag i syv dager medførte ingen symptomer.

Hypoglykemi kan forekomme ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Symptomatiske og generelle støttende tiltak bør iverksettes ved tilfelle av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

I kliniske studier av inntil to års varighet, reduserte pioglitazon totale plasmatriglycerider og frie fettsyrer, og økte HDL kolesterolnivå sammenlignet med placebo, metformin og gliclazid. Pioglitazon

ga ikke statistisk signifikant økning i LDL kolesterolnivå sammenlignet med placebo, mens reduksjon ble observert hos metformin eller gliclazid. I en 20-ukers studie reduserte pioglitazon fastende triglycerider såvel som postprandial hypertriglyceridemi ved effekt både på absorbert triglycerid og triglycerid syntetisert i lever. Disse effektene var uavhengig av pioglitazons effekt på glykemi og var statistisk signifikant forskjellig fra glibenklamid.

I PROactive, en studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter, ble 5238 pasienter med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, randomisert til pioglitazon eller placebo i tillegg til eksisterende antidiabetisk og antihypertensiv behandling i inntil 3,5 år. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 62 år; gjennomsnittlig varighet av diabetes var 9,5 år. Omtrent en tredel av pasientene fikk insulin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylureapreparat. For å være aktuelle for studien, måtte pasientene ha hatt ett eller flere av følgende: Myokardinfarkt, slag, perkutan kardial intervensjon eller koronar "bypass graft", akutt koronarsyndrom, koronar arteriell lidelse eller perifer arteriell obstruktiv lidelse. Nesten halvparten av pasientene hadde tidligere myokardinfarkt og ca. 20 % hadde hatt et slag. Ca. halve studiepopulasjonen fylte minst to av de kardiovaskulære inklusjonskriterier. Nesten alle individer (95 %) fikk kardiovaskulære legemidler (betablokkere, ACE-inhibitorer, angiotensin-II-antagonister, kalsiumkanalblokkere, nitrater, diuretika, aspirin, statiner, fibrater).

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

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

Eliminasjon

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

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment): det forventes ingen miljøpåvirkning ved klinisk bruk av pioglitazon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Karmellosekalsium
Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sepioglin 15 mg tabletter er hvite, runde, flate tabletter merket "15" på den ene siden og med en diameter på ca. 5,5 mm. Tablettene leveres i PA/aluminium/PVC/aluminiumblisterpakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHÅVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjelpestoffer:

Hver tablett inneholder 73,731 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde, flate tabletter, med delestrek på den ene siden, merket "30" på den ene siden og med en diameter på ca. 7,0 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

som **oral monoterapi**

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

som kombinasjonsbehandling **med ett annet peroralt antidiabetikum**

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

som kombinasjonsbehandling **med to andre perorale antidiabetika**

- metformin og sulfonylurea hos voksne pasienter (spesielt overvektige pasienter) med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross kombinasjon av to perorale antidiabetika.
- Pioglitazon er også indisert i kombinasjon med insulin hos voksne type 2 diabetikere med utilstrekkelig glykemisk kontroll under insulinbehandling, der metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse (se pkt. 4.4).

Etter initiering av behandling med pioglitazon bør pasienter undersøkes etter 3 til 6 måneder for å vurdere om behandlingsrespons er tilfredsstillende (f.eks. reduksjon av HbA1c). Hos pasienter som ikke viser tilfredsstillende respons bør behandling med pioglitazon seponeres. I lys av mulig risiko ved langvarig behandling, bør forskrivere bekrefte at fordelene ved pioglitazon er opprettholdt ved etterfølgende rutineundersøkelser (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Pioglitazon er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskeretensjon og hjertesvikt

Pioglitazon kan forårsake væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Ved behandling av pasienter som har minst en risikofaktor for utvikling av kongestiv hjertesvikt (f.e.k.s. tidligere myokardinfarkt eller symptomatisk koronar arteriell lidelse eller eldre pasienter), bør man starte med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på

hjertesvikt, vektøkning eller ødem, særlig de med redusert hjertefunksjon. Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon er brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem når pioglitazon benyttes i kombinasjon med insulin. Siden både insulin og pioglitazon er assosiert med væskeretensjon, kan samtidig bruk øke risikoen for ødemer. Pioglitazonbehandling bør avsluttes ved forverring av kardial status.

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

Eldre

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

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

Blærekreft

Tilfeller av blærekreft har blitt hyppigere rapportert i en meta-analyse fra kontrollerte kliniske studier med pioglitazon (19 tilfeller blant 12506 pasienter, 0,15 %) sammenlignet med kontrollgrupper (7 tilfeller blant 10212 pasienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,1-6,31, P=0,029). Etter eksklusjon av pasienter som var blitt eksponert for studielegemidlet i mindre enn ett år ved blærekreftdiagnosen, var det 7 tilfeller (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene. Tilgjengelige epidemiologiske data tyder også på en liten, økt risiko for blærekreft hos diabetiske pasienter behandlet med pioglitazon, spesielt hos pasienter som får langvarig behandling samt høyest, kumulative doser. En mulig risiko etter kortvarig behandling kan ikke utelukkes.

Risikofaktorer for blærekreft bør vurderes før initiering av pioglitazonbehandling (risikofaktorer inkluderer alder, røykevaner, eksponering overfor enkelte yrkesrelaterte eller kjemoterapeutiske midler, f.eks. cyklofosamid eller tidligere strålebehandling i bekkenområdet). Enhver årsak til makroskopisk hematuri bør undersøkes før initiering av pioglitazonbehandling.

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

Monitorering av leverfunksjon

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

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

Vektøkning

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

Hematologi

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

Hypoglykemi

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

Øyelidelser

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

Annet

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

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

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

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

Risikoen for frakturer skal tas i betraktning ved langtidsbehandling med pioglitazon hos kvinner.

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

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert hyppigere ($\geq 0,5\%$), og mer enn som isolerte tilfeller, hos pasienter som fikk pioglitazon sammenlignet med placebo i dobbeltblinde studier er listet nedenfor klassifisert etter MedDRA konvensjonen for frekvens og organklasse. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til

< 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter insidens og synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
Infeksjoner og parasittære sykdommer					
infeksjon i øvre luftveier	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
bronkitt					vanlige
sinusitt	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					
anemi		vanlige			
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer					
hypoglykemi			mindre vanlige	svært vanlige	vanlige
økt appetitt			mindre vanlige		
Nevrologiske sykdommer					
hypestesi	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
hodepine		vanlige	mindre vanlige		
svimmelhet			vanlige		
insomnia	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Øyesykdommer					
endret syn ¹	vanlige	vanlige	mindre vanlige		
makulaødem ²	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint					
vertigo			mindre vanlige		
Hjerte-sykdommer					
hjertesvikt ³					vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster					

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
og polypper)					
blærekreft	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorga- ner, thorax og mediastinum					
dyspné					vanlige
Gastrointestinal- e sykdommer					
flatulens		mindre vanlige	vanlige		
Hud- og underhuds- sykdommer					
svetting			mindre vanlige		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					
benfraktur ⁴	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
artralgi		vanlige		vanlige	vanlige
ryggsmarter					vanlige
Sykdommer i nyre- og urinveier					
hematuri		vanlige			
glukosuri			mindre vanlige		
proteinuri			mindre vanlige		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer					
erekttil dysfunksjon		vanlige			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet					
ødem					svært vanlige
tretthet			mindre vanlige		

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
Undersøkelser					
vektøkning ⁵	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
økt kreatinkinase i blod				vanlige	
økt laktatdehydrogen ase			mindre vanlige		
økt alaninamino- transferase ⁶	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent

¹ Endret syn er hovedsaklig rapportert tidlig i behandlingen, og er relatert til endringer i blodglukosenivå forårsaket av forbigående endringer av turgiditet og refraksjonsindeks i linsen, som observert med andre hypoglykemiske behandlinger.

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

³ I kontrollerte kliniske studier var insidensen av rapportert hjertesvikt ved pioglitazonbehandling den samme som ved placebo-, metformin- og sulfonfylureabehandlede pasienter, men økt ved kombinasjonsbehandling med insulin. I en studie hos pasienter med eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, var insidens av alvorlig hjertesvikt 1,6 % høyere for pioglitazon enn for placebo ved tillegg til behandling som inkluderte insulin. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien. Etter markedsføring er hjertesvikt rapportert sjelden, men hyppigere når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt.

⁴ En samleanalyse av rapporter om bivirkninger fra randomiserte, kontrollerte, dobbelt blinde kliniske studier hos mer enn 8100 pasienter behandlet med pioglitazon og 7400 med komparator i inntil 3,5 år er gjennomført. En høyere frakturnrate ble observert hos kvinner som tok pioglitazon (2,6 %) versus komparator (1,5 %). Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %).

I PROactive-studien, studie over 3,5 år, erfarte 44/870 (5,1 %) av kvinnene frakturer, sammenlignet med 23/905 (2,5 %) av pasientene behandlet med komparator. Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %).

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

⁶ I kliniske studier med pioglitazon, var forekomsten av økning av ALAT til mer enn tre ganger over øvre normalgrense, lik som for placebo, men lavere enn det som ble sett i komparatorgruppene med metformin eller sulfonfylurea. Gjennomsnittsnivå for leverenzymmer sank ved pioglitazonbehandling. Sjeldne tilfeller av forhøyede leverenzymmer og hepatocellulær dysfunksjon har forekommet ved bruk etter markedsføring. Selv om dette har vært fatalt i svært sjeldne tilfeller, er en kausal sammenheng ikke etablert.

4.9 Overdosering

I kliniske studier har pasienter tatt pioglitazon med høyere doser enn den høyeste anbefalte dose på 45 mg daglig. Den høyeste rapporterte dose på 120 mg/dag i fire dager, deretter 180 mg/dag i syv dager medførte ingen symptomer.

Hypoglykemi kan forekomme ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Symptomatiske og generelle støttende tiltak bør iverksettes ved tilfelle av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

I kliniske studier av inntil to års varighet, reduserte pioglitazon totale plasmatriglycerider og frie fettsyrer, og økte HDL kolesterolnivå sammenlignet med placebo, metformin og gliclazid. Pioglitazon

ga ikke statistisk signifikant økning i LDL kolesterolnivå sammenlignet med placebo, mens reduksjon ble observert hos metformin eller gliclazid. I en 20-ukers studie reduserte pioglitazon fastende triglycider såvel som postprandial hypertriglyceridemi ved effekt både på absorbert triglycid og triglycid syntetisert i lever. Disse effektene var uavhengig av pioglitazons effekt på glykemi og var statistisk signifikant forskjellig fra glibenklamid.

I PROactive, en studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter, ble 5238 pasienter med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, randomisert til pioglitazon eller placebo i tillegg til eksisterende antidiabetisk og antihypertensiv behandling i inntil 3,5 år. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 62 år; gjennomsnittlig varighet av diabetes var 9,5 år. Omtrent en tredel av pasientene fikk insulin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylureapreparat. For å være aktuelle for studien, måtte pasientene ha hatt ett eller flere av følgende: Myokardinfarkt, slag, perkutan kardial intervensjon eller koronar "bypass graft", akutt koronarsyndrom, koronar arteriell lidelse eller perifer arteriell obstruktiv lidelse. Nesten halvparten av pasientene hadde tidligere myokardinfarkt og ca. 20 % hadde hatt et slag. Ca. halve studiepopulasjonen fylte minst to av de kardiovaskulære inklusjonskriterier. Nesten alle individer (95 %) fikk kardiovaskulære legemidler (betablokkere, ACE-inhibitorer, angiotensin-II-antagonister, kalsiumkanalblokkere, nitrater, diuretika, aspirin, statiner, fibrater).

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

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

Eliminasjon

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

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment): det forventes ingen miljøpåvirkning ved klinisk bruk av pioglitazon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Karmellosekalsium
Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene leveres i PA/aluminium/PVC/aluminiumblisterpakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØLRINGSTILLATELSESNUMRE

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 45 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

Hjelpestoffer:

Hver tablett inneholder 110.596 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Sepioglin 45 mg tabletter er hvite, runde, flate tabletter merket "45" på den ene siden og med en diameter på ca. 8,0 mm..

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

som **oral monoterapi**

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

som kombinasjonsbehandling **med et annet peroralt antidiabetikum**

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

som kombinasjonsbehandling **med to andre perorale antidiabetika**

- metformin og sulfonylurea hos voksne pasienter (spesielt overvektige pasienter) med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross kombinasjon av to perorale antidiabetika.
- Pioglitazon er også indisert i kombinasjon med insulin hos voksne type 2 diabetikere med utilstrekkelig glykemisk kontroll under insulinbehandling, der metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse (se pkt. 4.4).

Etter initiering av behandling med pioglitazon bør pasienter undersøkes etter 3 til 6 måneder for å vurdere om behandlingsrespons er tilfredsstillende (f.eks. reduksjon av HbA1c). Hos pasienter som ikke viser tilfredsstillende respons bør behandling med pioglitazon seponeres. I lys av mulig risiko ved langvarig behandling, bør forskrivere bekrefte at fordelene ved pioglitazon er opprettholdt ved etterfølgende rutineundersøkelser (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Pioglitazon er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskeretensjon og hjertesvikt

Pioglitazon kan forårsake væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Ved behandling av pasienter som har minst en risikofaktor for utvikling av kongestiv hjertesvikt (f.e.k.s. tidligere myokardinfarkt eller symptomatisk koronar arteriell lidelse eller eldre pasienter), bør man starte med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på

hjertesvikt, vektøkning eller ødem, særlig de med redusert hjertefunksjon. Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon er brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem når pioglitazon benyttes i kombinasjon med insulin. Siden både insulin og pioglitazon er assosiert med væskeretensjon, kan samtidig bruk øke risikoen for ødemer. Pioglitazonbehandling bør avsluttes ved forverring av kardial status.

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

Eldre

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

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

Blærekreft

Tilfeller av blærekreft har blitt hyppigere rapportert i en meta-analyse fra kontrollerte kliniske studier med pioglitazon (19 tilfeller blant 12506 pasienter, 0,15 %) sammenlignet med kontrollgrupper (7 tilfeller blant 10212 pasienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,1-6,31, P=0,029). Etter eksklusjon av pasienter som var blitt eksponert for studielegemidlet i mindre enn ett år ved blærekreftdiagnosen, var det 7 tilfeller (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene. Tilgjengelige epidemiologiske data tyder også på en liten, økt risiko for blærekreft hos diabetiske pasienter behandlet med pioglitazon, spesielt hos pasienter som får langvarig behandling samt høyest, kumulative doser. En mulig risiko etter kortvarig behandling kan ikke utelukkes.

Risikofaktorer for blærekreft bør vurderes før initiering av pioglitazonbehandling (risikofaktorer inkluderer alder, røykevaner, eksponering overfor enkelte yrkesrelaterte eller kjemoterapeutiske midler, f.eks. cyklofosamid eller tidligere strålebehandling i bekkenområdet). Enhver årsak til makroskopisk hematuri bør undersøkes før initiering av pioglitazonbehandling.

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

Monitorering av leverfunksjon

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

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

Vektøkning

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

Hematologi

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

Hypoglykemi

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

Øyelidelser

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

Annet

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

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

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

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

Risikoen for frakturer skal tas i betraktning ved langtidsbehandling med pioglitazon hos kvinner.

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

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert hyppigere ($\geq 0,5$ %), og mer enn som isolerte tilfeller, hos pasienter som fikk pioglitazon sammenlignet med placebo i dobbeltblinde studier er listet nedenfor klassifisert etter MedDRA konvensjonen for frekvens og organklasse. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til

< 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter insidens og synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
Infeksjoner og parasittære sykdommer					
infeksjon i øvre luftveier	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
bronkitt					vanlige
sinusitt	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					
anemi		vanlige			
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer					
hypoglykemi			mindre vanlige	svært vanlige	vanlige
økt appetitt			mindre vanlige		
Nevrologiske sykdommer					
hypestesi	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
hodepine		vanlige	mindre vanlige		
svimmelhet			vanlige		
insomnia	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Øyesykdommer					
endret syn ¹	vanlige	vanlige	mindre vanlige		
makulaødem ²	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint					
vertigo			mindre vanlige		
Hjerte-sykdommer					
hjertesvikt ³					vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster					

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
og polypper)					
blærekreft	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorga- ner, thorax og mediastinum					
dyspné					vanlige
Gastrointestinal- e sykdommer					
flatulens		mindre vanlige	vanlige		
Hud- og underhuds- sykdommer					
svetting			mindre vanlige		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					
benfraktur ⁴	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
artralgi		vanlige		vanlige	vanlige
ryggsmarter					vanlige
Sykdommer i nyre- og urinveier					
hematuri		vanlige			
glukosuri			mindre vanlige		
proteinuri			mindre vanlige		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer					
erekttil dysfunksjon		vanlige			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet					
ødem					svært vanlige
tretthet			mindre vanlige		

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger av pioglitazon etter behandlingsplan				
	Mono- terapi	Kombinasjon			
		med metformin	med sulfo- nylurea	med metformin og sulfo- nylurea	med insulin
Undersøkelser					
vektøkning ⁵	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige
økt kreatinkinase i blod				vanlige	
økt laktatdehydrogen ase			mindre vanlige		
økt alaninamino- transferase ⁶	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent

¹ Endret syn er hovedsaklig rapportert tidlig i behandlingen, og er relatert til endringer i blodglukosenivå forårsaket av forbigående endringer av turgiditet og refraksjonsindeks i linsen, som observert med andre hypoglykemiske behandlinger.

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

³ I kontrollerte kliniske studier var insidensen av rapportert hjertesvikt ved pioglitazonbehandling den samme som ved placebo-, metformin- og sulfonfylurea-behandlede pasienter, men økt ved kombinasjonsbehandling med insulin. I en studie hos pasienter med eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, var insidens av alvorlig hjertesvikt 1,6 % høyere for pioglitazon enn for placebo ved tillegg til behandling som inkluderte insulin. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien. Etter markedsføring er hjertesvikt rapportert sjelden, men hyppigere når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt.

⁴ En samleanalyse av rapporter om bivirkninger fra randomiserte, kontrollerte, dobbelt blinde kliniske studier hos mer enn 8100 pasienter behandlet med pioglitazon og 7400 med komparator i inntil 3,5 år er gjennomført. En høyere frakturnrate ble observert hos kvinner som tok pioglitazon (2,6 %) versus komparator (1,5 %). Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %).

I PROactive-studien, studie over 3,5 år, erfarte 44/870 (5,1 %) av kvinnene frakturer, sammenlignet med 23/905 (2,5 %) av pasientene behandlet med komparator. Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %).

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

⁶ I kliniske studier med pioglitazon, var forekomsten av økning av ALAT til mer enn tre ganger over øvre normalgrense, lik som for placebo, men lavere enn det som ble sett i komparatorgruppene med metformin eller sulfonfylurea. Gjennomsnittsnivå for leverenzymmer sank ved pioglitazonbehandling. Sjeldne tilfeller av forhøyede leverenzymmer og hepatocellulær dysfunksjon har forekommet ved bruk etter markedsføring. Selv om dette har vært fatalt i svært sjeldne tilfeller, er en kausal sammenheng ikke etablert.

4.9 Overdosering

I kliniske studier har pasienter tatt pioglitazon med høyere doser enn den høyeste anbefalte dose på 45 mg daglig. Den høyeste rapporterte dose på 120 mg/dag i fire dager, deretter 180 mg/dag i syv dager medførte ingen symptomer.

Hypoglykemi kan forekomme ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Symptomatiske og generelle støttende tiltak bør iverksettes ved tilfelle av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

I kliniske studier av inntil to års varighet, reduserte pioglitazon totale plasmatriglycerider og frie fettsyrer, og økte HDL kolesterolnivå sammenlignet med placebo, metformin og gliclazid. Pioglitazon

ga ikke statistisk signifikant økning i LDL kolesterolnivå sammenlignet med placebo, mens reduksjon ble observert hos metformin eller gliclazid. I en 20-ukers studie reduserte pioglitazon fastende triglycerider såvel som postprandial hypertriglyceridemi ved effekt både på absorbert triglycerid og triglycerid syntetisert i lever. Disse effektene var uavhengig av pioglitazons effekt på glykemi og var statistisk signifikant forskjellig fra glibenklamid.

I PROactive, en studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter, ble 5238 pasienter med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, randomisert til pioglitazon eller placebo i tillegg til eksisterende antidiabetisk og antihypertensiv behandling i inntil 3,5 år. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 62 år; gjennomsnittlig varighet av diabetes var 9,5 år. Omtrent en tredel av pasientene fikk insulin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylureapreparat. For å være aktuelle for studien, måtte pasientene ha hatt ett eller flere av følgende: Myokardinfarkt, slag, perkutan kardial intervensjon eller koronar "bypass graft", akutt koronarsyndrom, koronar arteriell lidelse eller perifer arteriell obstruktiv lidelse. Nesten halvparten av pasientene hadde tidligere myokardinfarkt og ca. 20 % hadde hatt et slag. Ca. halve studiepopulasjonen fylte minst to av de kardiovaskulære inklusjonskriterier. Nesten alle individer (95 %) fikk kardiovaskulære legemidler (betablokkere, ACE-inhibitorer, angiotensin-II-antagonister, kalsiumkanalblokkere, nitrater, diuretika, aspirin, statiner, fibrater).

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

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

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

Eliminasjon

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

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment): det forventes ingen miljøpåvirkning ved klinisk bruk av pioglitazon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Karmellosekalsium
Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene leveres i PA/aluminium/PVC/aluminiumblisterpakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØLRINGSTILLATELSESNUMRE

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG II

- A. INNEHAVERE AV TILVIRKER TILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVERE AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, som presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal innen 1 måned etter kommisjonsvedtaket sende inn en oppdatert risikohåndteringsplan (Risk Management Plan, RMP) som skal inkludere risikominimeringstiltak for håndtering av kjent risiko for blærekreft og hjertesvikt, som beskrevet under.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktivitetene vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i risikohåndteringsplanen, presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at det en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra det europeiske legemiddelkontoret

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter ("PSURs")

PSUR-syklusen for legemidlet bør følge halvårlige sykluser inntil annet er avtalt med CHMP.

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal produsere en informasjonspakke rettet mot alle leger som forventes å forskrive/bruke pioglitazon. Før denne informasjonspakken blir distribuert i hvert medlemsland, må MT-innehaveren bli enig med nasjonale myndigheter om innhold og format av dette opplæringsmaterialet, samt en kommunikasjonsplan.

- Denne informasjonspakken skal ha som formål å styrke bevisstheten om viktige, kjente risikoer for blærekreft og hjertesvikt samt generelle anbefalinger for å optimalisere nytte/risikoforholdet på pasientnivå.
- Informasjonspakken til leger bør inneholde: Preparatomtale, pakningsvedlegg og en forskrivningsveiledning.

Forskrivningsveiledningen bør fremheve følgende punkter:

- Pasientseleksjonskriterier inkludert at pioglitazon ikke bør brukes som førstelinjebehandling og understreke behovet for regelmessig undersøkelse av behandlingsfordeler.
- Risikoen for blærekreft og relevante råd vedrørende risikominimering.
- Risikoen for hjertesvikt og relevante råd vedrørende risikominimering.
- Forsiktighet ved bruk hos eldre i lys av aldersrelatert risiko (spesielt blærekreft, brudd og hjertesvikt).

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sepioglin 15 mg tabletter

Pioglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
50 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRENUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sepioglin 15 mg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sepioglin 30 mg tabletter

Pioglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
50 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sepioglin 30 mg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sepioglin 45 mg tabletter

Pioglitazon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

90 tabletter

98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sepioglin 45 mg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 15 mg tabletter

Pioglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vaia S.A. (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET (FORKORTELSER FOR UKEDAGER FOR KALENDERPAKKER)

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 30 mg tabletter

Pioglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vaia S.A. (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET (FORKORTELSER FOR UKEDAGER FOR KALENDERPAKKER)

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sepioglin 45 mg tabletter

Pioglitazon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vaia S.A. (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET (FORKORTELSER FOR UKEDAGER FOR KALENDERPAKKER)

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Sepioglin 15 mg tabletter Pioglitazon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sepioglin er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Sepioglin
3. Hvordan du bruker Sepioglin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sepioglin
6. Ytterligere informasjon

1. HVA SEPIOGLIN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

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

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

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

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER SEPIOGLIN

Bruk ikke Sepioglin

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor pioglitazon eller et av de andre innholdsstoffene i Sepioglin
- hvis du har hjertesvikt eller har hatt hjertesvikt tidligere.
- hvis du har en leversykdom.
- hvis du har hatt diabetisk ketoacidose (en følge av diabetes som gir hurtig vekttap, kvalme eller oppkast).
- hvis du har eller har hatt blærekreft.
- hvis du har blod i urinen din, som legen ikke har undersøkt.

Vis forsiktighet ved bruk av Sepioglin

Informér legen din før du begynner å bruke denne medisinen

- hvis kroppen din holder på vannet (væskeansamling) eller du har hjertesviktproblemer, spesielt hvis du er over 75 år.
- hvis du har en spesiell diabetisk øyelidelse som heter makulaødem (hevelse i bakre del av øyet).
- hvis du har cyster på eggstokkene (polycystisk ovarialsyndrom). Det kan være en økt mulighet for å bli gravid da du kan få eggløsning igjen når du bruker Sepioglin. Hvis dette er aktuelt for deg skal du bruke egnet prevensjon for å unngå faren for graviditet som ikke er planlagt.

- hvis du har et problem med lever eller hjerte. Før du begynner med Sepioglin vil det bli tatt en blodprøve for å sjekke leverfunksjonen. Denne prøven kan gjentas regelmessig. Noen pasienter med type 2 diabetes over lang tid og hjertelidelse eller tidligere slag som ble behandlet med Sepioglin og insulin opplevde utvikling av hjertesvikt. Informer legen din så snart som mulig, dersom du merker tegn på hjertesvikt som uvanlig kortpustethet eller hurtig vektøkning eller lokale hevelser (ødem).

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

Du kan også få redusert antall blodlegemer (anemi).

Benbrudd

Det er sett mange benbrudd hos kvinner (men ikke hos menn) som har tatt pioglitazon. Legen vil ta hensyn til dette ved behandling av din diabetes.

Barn

Bruk hos barn under 18 år er ikke anbefalt.

Bruk av andre legemidler sammen med Sepioglin

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du kan vanligvis fortsette å ta andre medisiner mens du blir behandlet med Sepioglin.

Det er imidlertid sannsynlig at visse legemidler påvirker sukkermengden i blodet:

- gemfibrozil (brukes til å senke kolesterol)
- rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner)

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

Inntak av Sepioglin sammen med mat og drikke

Du kan ta tablettene med eller uten mat. Du bør svelge tablettene sammen med et glass vann.

Graviditet og amming

Fortell legen din om

- du er gravid, tror du kan bli gravid eller planlegger å bli gravid.
- du ammer eller planlegger å amme barnet ditt.

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Sepioglin

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

3. HVORDAN DU BRUKER SEPIOGLIN

En tablett med 15 mg pioglitazon en gang daglig. Om nødvendig vil legen din be deg ta en annen dose.

Hvis du føler at virkningen av Sepioglin er for svak, bør du snakke med legen din.

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

Legen din vil ta periodevis blodprøver når du tar Sepioglin tabletter. Dette gjøres for å sjekke at leveren din fungerer normalt.

Hvis du følger en diabetes-diett, bør du fortsette med denne mens du tar Sepioglin.

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

Dersom du tar for mye av Sepioglin

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

Dersom du har glemt å ta Sepioglin

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

Dersom du avbryter behandling med Sepioglin

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

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Pasienter har spesielt opplevd følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvikt har vært opplevd ofte (1 til 10 brukere av 100) hos pasienter som tar pioglitazon i kombinasjon med insulin. Symptomer er uvanlig kortpustethet eller rask vektøkning eller lokale hevelser (ødem). Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, spesielt hvis du over 65 år, skal du umiddelbart ta kontakt med lege.

Blærekreft har forekommet hos noen pasienter (1 til 10 brukere av 1000) som tar pioglitazon. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen din, smertefull urinering eller plutselig trang til å urinere. Hvis du opplever noe av dette skal du rådføre deg med legen din så fort som mulig.

Lokal hevelse (ødem) har også blitt opplevd svært ofte hos pasienter som tar pioglitazon i kombinasjon med insulin. Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Beinbrudd har vært rapportert ofte (1 til 10 brukere av 100) hos kvinnelige pasienter som tar pioglitazon. Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

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

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

vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)

- luftveisinfeksjon
- endret syn
- vektøkning
- nummenhet

mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)

- bihulebetennelse
- søvnløshet

ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- økte leverenzymer

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

svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere)

- lavt blodsukker (hypoglykemi)

vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)

- hodepine
- svimmelhet
- leddsmerter
- impotens
- ryggsmarter
- kortpusthet
- en liten reduksjon i antall røde blodlegemer
- tarmgass (flatulens)

mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)

- sukker i urinen, protein i urinen
- økte enzymer
- vertigo (en kraftig form for svimmelhet)
- svetting
- tretthet
- økt appetitt

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

5. HVORDAN DU OPPBEVARER SEPIOGLIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Sepioglin etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter ordet "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Sepioglin

- Virkestoffet er pioglitazon. Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, hydroksypropylcellulose, karmellosekalsium og magnesiumstearat.

Hvordan Sepioglin ser ut og innholdet i pakningen

Sepioglin 15 mg tabletter er hvite, runde, flate tabletter merket "15" på den ene siden og med en diameter på ca. 5,5 mm. Tablettene leveres i PA/aluminium/PVC/aluminiumblisterpakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakninger blir nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str.,

Ag. Varvara 123 51

Athen, Hellas

Tilvirker

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str.,

Ag. Varvara 123 51

Athen, Hellas

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Sepioglin 30 mg tabletter Pioglitazon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sepioglin er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Sepioglin
3. Hvordan du bruker Sepioglin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sepioglin
6. Ytterligere informasjon

1. HVA SEPIOGLIN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

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

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

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

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER SEPIOGLIN

Bruk ikke Sepioglin

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor pioglitazon eller et av de andre innholdsstoffene i Sepioglin
- hvis du har hjertesvikt eller har hatt hjertesvikt tidligere.
- hvis du har en leversykdom.
- hvis du har hatt diabetisk ketoacidose (en følge av diabetes som gir hurtig vekttap, kvalme eller oppkast).
- hvis du har eller har hatt blærekreft.
- hvis du har blod i urinen din, som legen ikke har undersøkt.

Vis forsiktighet ved bruk av Sepioglin

Informér legen din før du begynner å bruke denne medisinen

- hvis kroppen din holder på vannet (væskeansamling) eller du har hjertesviktproblemer, spesielt hvis du er over 75 år.
- hvis du har en spesiell diabetisk øyelidelse som heter makulaødem (hevelse i bakre del av øyet).
- hvis du har cyster på eggstokkene (polycystisk ovarialsyndrom). Det kan være en økt mulighet for å bli gravid da du kan få eggløsning igjen når du bruker Sepioglin. Hvis dette er aktuelt for deg skal du bruke egnet prevensjon for å unngå faren for graviditet som ikke er planlagt.

- hvis du har et problem med lever eller hjerte. Før du begynner med Sepioglin vil det bli tatt en blodprøve for å sjekke leverfunksjonen. Denne prøven kan gjentas regelmessig. Noen pasienter med type 2 diabetes over lang tid og hjertelidelse eller tidligere slag som ble behandlet med Sepioglin og insulin opplevde utvikling av hjertesvikt. Informer legen din så snart som mulig, dersom du merker tegn på hjertesvikt som uvanlig kortpustethet eller hurtig vektøkning eller lokale hevelser (ødem).

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

Du kan også få redusert antall blodlegemer (anemi).

Benbrudd

Det er sett mange benbrudd hos kvinner (men ikke hos menn) som har tatt pioglitazon. Legen vil ta hensyn til dette ved behandling av din diabetes.

Barn

Bruk hos barn under 18 år er ikke anbefalt.

Bruk av andre legemidler sammen med Sepioglin

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du kan vanligvis fortsette å ta andre medisiner mens du blir behandlet med Sepioglin.

Det er imidlertid sannsynlig at visse legemidler påvirker sukkermengden i blodet:

- gemfibrozil (brukes til å senke kolesterol)
- rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner)

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

Inntak av Sepioglin sammen med mat og drikke

Du kan ta tablettene med eller uten mat. Du bør svelge tablettene sammen med et glass vann.

Graviditet og amming

Fortell legen din om

- du er gravid, tror du kan bli gravid eller planlegger å bli gravid.
- du ammer eller planlegger å amme barnet ditt.

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Sepioglin

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

3. HVORDAN DU BRUKER SEPIOGLIN

En tablett med 30 mg pioglitazon en gang daglig. Om nødvendig vil legen din be deg ta en annen dose. Hvis du føler at virkningen av Sepioglin er for svak, bør du snakke med legen din.

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

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

Hvis du følger en diabetes-diett, bør du fortsette med denne mens du tar Sepioglin.

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

Dersom du tar for mye av Sepioglin

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

Dersom du har glemt å ta Sepioglin

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

Dersom du avbryter behandling med Sepioglin

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

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Pasienter har spesielt opplevd følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvikt har vært opplevd ofte (1 til 10 brukere av 100) hos pasienter som tar pioglitazon i kombinasjon med insulin. Symptomer er uvanlig kortpustethet eller rask vektøkning eller lokale hevelser (ødem). Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, spesielt hvis du over 65 år, skal du umiddelbart ta kontakt med lege.

Blærekreft har forekommet hos noen pasienter (1 til 10 brukere av 1000) som tar pioglitazon. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen din, smertefull urinering eller plutselig trang til å urinere. Hvis du opplever noe av dette skal du rådføre deg med legen din så fort som mulig.

Lokal hevelse (ødem) har også blitt opplevd svært ofte hos pasienter som tar Sepioglin i kombinasjon med insulin. Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Beinbrudd har vært rapportert ofte (1 til 10 brukere av 100) hos kvinnelige pasienter som tar pioglitazon. Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

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

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

vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)

- luftveisinfeksjon
- endret syn
- vektøkning
- nummenhet

mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)

- bihulebetennelse
- søvnløshet

ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- økte leverenzymer

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

svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere)

- lavt blodsukker (hypoglykemi)

vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)

- hodepine
- svimmelhet
- leddsmerter
- impotens
- ryggsmarter
- kortpusthet
- en liten reduksjon i antall røde blodlegemer
- tarmgass (flatulens)

mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)

- sukker i urinen, protein i urinen
- økte enzymer
- vertigo (en kraftig form for svimmelhet)
- svetting
- tretthet
- økt appetitt

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

5. HVORDAN DU OPPBEVARER SEPIOGLIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Sepioglin etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter ordet "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Sepioglin

- Virkestoffet er pioglitazon. Hver tablett inneholder 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, hydroksypropylcellulose, karmellosekalsium og magnesiumstearat.

Hvordan Sepioglin ser ut og innholdet i pakningen

Sepioglin 30 mg tabletter er hvite, runde, flate tabletter, med delestrek på den ene siden, merket "30" på den ene siden og med en diameter på ca. 7,0 mm. Tablettene leveres i PA/aluminium/PVC/aluminiumblisterpakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter. Ikke alle pakninger blir nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Athen, Hellas

Tilvirker
Specifar S.A.
1, 28 Octovriou str.,
Ag. Varvara 123 51
Athen, Hellas

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Sepioglin 45 mg tabletter Pioglitazon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sepioglin er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Sepioglin
3. Hvordan du bruker Sepioglin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sepioglin
6. Ytterligere informasjon

1. HVA SEPIOGLIN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

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

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

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

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER SEPIOGLIN

Bruk ikke Sepioglin

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor pioglitazon eller et av de andre innholdsstoffene i Sepioglin
- hvis du har hjertesvikt eller har hatt hjertesvikt tidligere.
- hvis du har en leversykdom.
- hvis du har hatt diabetisk ketoacidose (en følge av diabetes som gir hurtig vekttap, kvalme eller oppkast).
- hvis du har eller har hatt blærekreft.
- hvis du har blod i urinen din, som legen ikke har undersøkt.

Vis forsiktighet ved bruk av Sepioglin

Informér legen din før du begynner å bruke denne medisinen

- hvis kroppen din holder på vannet (væskeansamling) eller du har hjertesviktproblemer, spesielt hvis du er over 75 år.
- hvis du har en spesiell diabetisk øyelidelse som heter makulaødem (hevelse i bakre del av øyet).
- hvis du har cyster på eggstokkene (polycystisk ovarialsyndrom). Det kan være en økt mulighet for å bli gravid da du kan få eggløsning igjen når du bruker Sepioglin. Hvis dette er aktuelt for deg skal du bruke egnet prevensjon for å unngå faren for graviditet som ikke er planlagt.

- hvis du har et problem med lever eller hjerte. Før du begynner med Sepioglin vil det bli tatt en blodprøve for å sjekke leverfunksjonen. Denne prøven kan gjentas regelmessig. Noen pasienter med type 2 diabetes over lang tid og hjertelidelse eller tidligere slag som ble behandlet med Sepioglin og insulin opplevde utvikling av hjertesvikt. Informer legen din så snart som mulig, dersom du merker tegn på hjertesvikt som uvanlig kortpusthet eller hurtig vektøkning eller lokale hevelser (ødem).

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

Du kan også få redusert antall blodlegemer (anemi).

Benbrudd

Det er sett mange benbrudd hos kvinner (men ikke hos menn) som har tatt pioglitazon. Legen vil ta hensyn til dette ved behandling av din diabetes.

Barn

Bruk hos barn under 18 år er ikke anbefalt.

Bruk av andre legemidler sammen med Sepioglin

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du kan vanligvis fortsette å ta andre medisiner mens du blir behandlet med Sepioglin.

Det er imidlertid sannsynlig at visse legemidler påvirker sukkermengden i blodet:

- gemfibrozil (brukes til å senke kolesterol)
- rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner)

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

Inntak av Sepioglin sammen med mat og drikke

Du kan ta tablettene med eller uten mat. Du bør svelge tablettene sammen med et glass vann.

Graviditet og amming

Fortell legen din om

- du er gravid, tror du kan bli gravid eller planlegger å bli gravid.
- du ammer eller planlegger å amme barnet ditt.

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Sepioglin

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

3. HVORDAN DU BRUKER SEPIOGLIN

En tablett med 45 mg pioglitazon en gang daglig. Om nødvendig vil legen din be deg ta en annen dose. Hvis du føler at virkningen av Sepioglin er for svak, bør du snakke med legen din.

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

Legen din vil ta periodevis blodprøver når du tar Sepioglin. Dette gjøres for å sjekke at leveren din fungerer normalt.

Hvis du følger en diabetes-diett, bør du fortsette med denne mens du tar Sepioglin.

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

Dersom du tar for mye av Sepioglin

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

Dersom du har glemt å ta Sepioglin

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

Dersom du avbryter behandling med Sepioglin

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

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Pasienter har spesielt opplevd følgende alvorlige bivirkninger:

Hjertesvikt har vært opplevd ofte (1 til 10 brukere av 100) hos pasienter som tar pioglitazon i kombinasjon med insulin. Symptomer er uvanlig kortpustethet eller rask vektøkning eller lokale hevelser (ødem). Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, spesielt hvis du over 65 år, skal du umiddelbart ta kontakt med lege.

Blærekreft har forekommet hos noen pasienter (1 til 10 brukere av 1000) som tar pioglitazon. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen din, smertefull urinering eller plutselig trang til å urinere. Hvis du opplever noe av dette skal du rådføre deg med legen din så fort som mulig.

Lokal hevelse (ødem) har også blitt opplevd svært ofte hos pasienter som tar pioglitazon i kombinasjon med insulin. Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Beinbrudd har vært rapportert ofte (1 til 10 brukere av 100) hos kvinnelige pasienter som tar pioglitazon. Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

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

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

vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)

- luftveisinfeksjon
- endret syn
- vektøkning
- nummenhet

mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)

- bihulebetennelse
- søvnløshet

ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- økte leverenzymer

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

svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere)

- lavt blodsukker (hypoglykemi)

vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)

- hodepine
- svimmelhet
- leddsmerter
- impotens
- ryggsmarter
- kortpusthet
- en liten reduksjon i antall røde blodlegemer
- tarmgass (flatulens)

mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)

- sukker i urinen, protein i urinen
- økte enzymer
- vertigo (en kraftig form for svimmelhet)
- svetting
- tretthet
- økt appetitt

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

5. HVORDAN DU OPPBEVARER SEPIOGLIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Sepioglin etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter ordet "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Sepioglin

- Virkestoffet er pioglitazon. Hver tablett inneholder 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, hydroksypropylcellulose, karmellosekalsium og magnesiumstearat.

Hvordan Sepioglin ser ut og innholdet i pakningen

Sepioglin 45 mg tabletter er hvite, runde, flate tabletter merket "45" på den ene siden og med en diameter på ca. 8,0 mm. Tablettene leveres i PA/aluminium/PVC/aluminiumblisterpakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakninger blir nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str.,

Ag. Varvara 123 51

Athen, Hellas

Tilvirker

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str.,

Ag. Varvara 123 51

Athen, Hellas

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg