

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sepioglin 15 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

Excipientes:

Cada comprimido contém 36,866 mg de lactose monohidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos são redondos, planos de cor branca, marcados com “15” numa face e com um diâmetro de aproximadamente 5,5 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A pioglitazona está indicada como tratamento de segunda ou terceira linha da diabetes mellitus tipo 2, conforme descrito abaixo:

Em **monoterapia**

- em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) inadequadamente controlados através de dieta e exercício, para os quais a metformina não é adequada devido a contra-indicações ou a intolerância.

Em **terapêutica oral dupla** em combinação com

- metformina, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- uma sulfonilureia, apenas nos doentes adultos com intolerância à metformina ou para os quais a metformina está contra-indicada, com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de uma sulfonilureia em monoterapia.

Em **terapêutica oral tripla** em combinação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla.

A pioglitazona também está indicada em combinação com insulina no tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2, com controlo insuficiente da glicemia com insulina e para os quais a metformina não é adequada devido a contra-indicações ou a intolerância (ver secção 4.4).

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequabilidade da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA1C diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com pioglitazona pode ser iniciado em doses de 15 mg ou de 30 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada progressivamente até 45 mg uma vez por dia.

Na combinação com insulina, a dose de insulina pode ser mantida após início da terapêutica com pioglitazona. Se os doentes relatarem hipoglicemia, a dose de insulina deverá ser diminuída.

População especial

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose progressivamente, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

Compromisso Renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com função renal comprometida (depuração da creatinina > 4 ml/min (ver secção 5.2). Como não se encontram disponíveis informações de doentes dialisados, a pioglitazona não deve ser utilizada nesses doentes.

Compromisso Hepático

A pioglitazona não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia da pioglitazona em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos de pioglitazona são tomados oralmente uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água.

4.3 Contra-indicações

A pioglitazona está contra-indicada em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (NYHA graus I a IV)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética
- cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga
- hematúria macroscópica não investigada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um factor de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (i.e enfarte de miocárdio anterior ou doença arterial coronária

sintomática ou os idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar depois a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema; principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca; os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema quando a pioglitazona for utilizada em combinação com insulina. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas com a retenção de fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema. A pioglitazona deve ser interrompida se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

Foi efectuado um ensaio para avaliar as consequências cardiovasculares com pioglitazona em doentes com menos de 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente. Foram adicionados às terapêuticas antidiabética e cardiovascular existentes pioglitazona ou placebo durante 3,5 anos. Este ensaio mostrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, sem acarretar contudo, um aumento da mortalidade.

Idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fracturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%). Taxa de Risco (TR)=2,64 (95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, P=0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, foi inferior a um ano, o número de casos ocorridos foi de 7 (0,06%) com pioglitazona e 2 (0,02%) nos grupos controlo. Os dados epidemiológicos disponíveis também sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, em particular em doentes tratados há mais tempo e com as maiores doses cumulativas. Não pode ser excluído um possível risco após o tratamento de curto prazo.

Os factores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, i.e. ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematúria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar rapidamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos muito raros de disfunção hepatocelular (ver secção 4.8). Recomenda-se assim, que os doentes tratados com pioglitazona façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com pioglitazona em todos os doentes. A terapêutica com pioglitazona não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados (ALT > 2,5 X o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com pioglitazona, recomenda-se, que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 X o limite superior do normal durante a terapêutica com pioglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais depressa possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 X o limite superior normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com pioglitazona deve ser guiada pela avaliação clínica resultante dos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona houve evidência de aumento de peso, dependente da dose, que pode dever-se a uma acumulação de gordura e nalguns casos estar associado a retenção de fluidos. Nalguns casos, o aumento de peso pode ser sintoma de insuficiência cardíaca, devendo por isso o peso ser vigiado regularmente. Parte do tratamento da diabetes é um controlo da dieta. Os doentes devem ser aconselhados a cumprir rigorosamente uma dieta com controlo calórico.

Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3–4% e hematócrito 3,6–4,1% de reduções relativas) e numa forma menos extensa nos doentes tratados com sulfonilureia e insulina (hemoglobina 1–2% e hematócrito 1–3,2% de reduções relativas), em ensaios comparativos e controlados, com pioglitazona.

Hipoglicemia

Como consequência de um aumento de sensibilidade à insulina, os doentes a tomarem pioglitazona em terapêutica oral dupla ou tripla com uma sulfonilureia ou em terapêutica oral dupla com insulina, poderão correr risco de hipoglicemia dose-dependente, pelo que poderá ser necessário uma redução da dose de sulfonilureia ou de insulina.

Afecções oculares

Em relatórios de pós-comercialização, foram notificados novos casos ou agravamento de casos de edema macular do diabético com diminuição da acuidade visual, com tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico concomitante. Não ficou claro se existe ou não uma relação directa entre a pioglitazona e o edema macular, mas os prescritores devem estar atentos à possibilidade da ocorrência de edema macular se os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; recomenda-se uma avaliação apropriada realizada por oftalmologista.

Outros

Numa análise efectuada às reacções adversas notificadas de fracturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos, randomizados, controlados, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes com pioglitazona e 7.400 doentes com comparador em tratamento até 3,5 anos, observou-se um aumento da incidência de fracturas ósseas nas mulheres.

Observaram-se fracturas em 2,6% de mulheres a tomarem pioglitazona, comparativamente com 1,7% de mulheres tratadas com comparador. Não se observou um aumento nos índices de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

A incidência de fracturas calculada foi de 1,9 fracturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fracturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com comparador. O

excesso de risco de fracturas observado para as mulheres a tomarem pioglitazona neste conjunto de dados, é por isso de 0,8 fracturas por 100 doentes ano de utilização.

No estudo de 3,5 anos sobre risco cardiovascular, PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fracturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

O risco de fracturas deve ser tido em conta no acompanhamento a longo prazo de mulheres tratadas com pioglitazona.

Como consequência da acção aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem estar em risco de engravidar. As doentes devem ser avisadas do risco de engravidar e se uma doente pretender engravidar ou ficar grávida o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p.ex. gemfibrozil) ou indutores (p.ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Sepioglin contêm lactose mono-hidratada e por isso não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactase.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção demonstraram que a pioglitazona não possui efeitos relevantes quer sobre a farmacocinética quer sobre a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração conjunta de pioglitazona com as sulfonilureias não parece afectar a farmacocinética da sulfonilureia. Os estudos efectuados no ser humano não sugerem indução do citocromo indutível principal P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se prevêem interacções com substâncias metabolizadas por estas enzimas, por exemplo contraceptivos orais; ciclosporina; bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMGCoA reductase.

A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) originou um aumento de três vezes na AUC da pioglitazona. Dado que existe um potencial aumento do risco de acontecimentos adversos dose-dependentes, poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A co-administração de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados em seres humanos que determinem a segurança da pioglitazona durante a gravidez. Em estudos em animais com pioglitazona, ocorreram casos de diminuição do crescimento fetal. Este efeito pode ser atribuído à acção da pioglitazona por diminuição da hiperinsulinemia materna e à resistência aumentada à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos para o crescimento fetal. A relevância deste tipo de mecanismo no ser humano não está esclarecida, não devendo a pioglitazona ser utilizada na gravidez.

Amamentação

Demonstrou-se que a pioglitazona se encontra presente no leite de ratos fêmeas em fase de aleitamento. Não se sabe se a pioglitazona é excretada no leite humano. A pioglitazona não deve, por isso, ser administrada a mulheres que se encontram a amamentar.

Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em animais não houve efeito no índice de ejaculação, fecundação ou na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Sepioglin não tem ou tem um efeito negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes que relataram distúrbios visuais devem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas notificadas em número superior ao placebo (>0,5%) e em mais do que um caso isolado em doentes que receberam pioglitazona em estudos duplamente cegos estão listadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de incidência e de gravidade.

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Infecções e Infestações					
infecção do aparelho respiratório superior	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
bronquite					frequente
sinusite	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Doenças do sangue e do sistema linfático					
anemia		frequentes			
Doenças do metabolismo e da nutrição					
hipoglicemia			pouco frequentes	muito frequentes	frequentes
aumento de apetite			pouco frequentes		
Doenças do sistema nervoso					
hipoestesia	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
cefaleia		frequentes	pouco frequentes		
tontura			frequentes		
insónia	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Afecções oculares					
distúrbios visuais ¹	frequentes	frequentes	pouco frequentes		
edema macular ²	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
Afecções do ouvido e do labirinto					
vertigo			pouco frequentes		
Cardiopatias					
insuficiência cardíaca ³					frequentes
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)					
cancro da bexiga	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
dispneia					frequentes

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Doenças gastrointestinais					
flatulência		pouco frequentes	frequentes		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
sudação			pouco frequentes		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
fractura óssea ⁴	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
artralgias		frequentes		frequentes	frequentes
lombalgia					frequentes
Doenças renais e urinárias					
hematúria		frequentes			
glicosuria			pouco frequentes		
proteinúria			pouco frequentes		
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
disfunção erétil		frequentes			
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
edema					muito frequentes
fadiga			pouco frequentes		
Exames complementares de diagnóstico					
aumento de peso ⁵	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
aumento da creatinina				frequentes	
fosfoquinase no sangue					
desidrogenase láctica aumentada			pouco frequentes		

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
alanina aminotransferase aumentada ⁶	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida

¹ Foram notificadas afecções oculares principalmente no princípio do tratamento, relacionadas com alterações na glicemia devido a alteração temporária na turgescência e no índice de refração do cristalino tal como se verifica com outros agentes hipoglicemiantes.

² Foi notificado edema em 6–9% dos doentes tratados com pioglitazona por mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As percentagens de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2–5%. As notificações de edema foram geralmente de ligeiras a moderadas e habitualmente não obrigaram a suspender o tratamento.

³ Em ensaios clínicos controlados a incidência de ocorrências de insuficiência cardíaca em doentes tratados com pioglitazona foi a mesma que nos grupos de doentes tratados com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada em terapêutica de combinação com insulina. Num ensaio em doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando se adicionou a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste ensaio. Foi notificada muito raramente insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, mas mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca.

⁴ Foi efectuada uma análise dos efeitos adversos notificados de fracturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, randomizados, controlados com comparador, duplamente cegos, em mais de 8100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fracturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%). No estudo de 3,5 anos, PROactive, 44/870 (5,1%) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fracturas, comparativamente com 23/905 (2,5%) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

⁵ Em ensaios clínicos controlados com comparador activo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao verificado no grupo do comparador activo, sulfonilureia. Em ensaios clínicos de combinação a pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano e adicionada à sulfonilureia de 2,8 kg. Nos grupos comparadores a adição de sulfonilureia à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,3 kg e a adição de metformina à sulfonilureia numa média de perda de peso de 1,0 kg.

⁶ Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT três vezes superiores ao limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao verificado nos grupos comparadores com metformina e com sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram pós-comercialização. Embora em casos muito raros tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, existem doentes que tomaram doses mais elevadas de pioglitazona do que a dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Pode ocorrer hipoglicemia em combinação com as sulfonilureias ou insulina. Devem ser tomadas medidas sintomáticas ou de suporte geral em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes. Hipoglicemiantes orais; excluindo insulinas; Código ATC: A10BG03.

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece actuar através da activação de receptores nucleares específicos (gama receptor activado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e do músculo-esquelético em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glicose e aumenta a eliminação periférica de glicose no caso de resistência à insulina.

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum. Um ensaio clínico com pioglitazona versus gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até à falência do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como $HbA_{1c} < 8,0\%$) manteve-se em 69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida como adjuvante da metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de HbA_{1c} , foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de HbA_{1c} durante o segundo ano, foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado com placebo, doentes com controlo da glicemia inadequado apesar dum período de optimização de três meses com insulina, foram randomizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da HbA_{1c} de 0,45% comparativamente com os que continuaram a tomar unicamente insulina e uma redução na dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente, uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi estudado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. A pioglitazona foi associada um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto que a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhoria de sensibilidade para a insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas

reduções do total de triglicéridos no plasma e de ácidos gordos livres e aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo dos níveis de colesterol LDL.

Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicémia e foram do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclamida.

No ensaio cardiovascular PROactive, 5.238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente, foram randomizados para pioglitazona ou placebo em adição a terapêutica antidiabética e cardiovascular existente durante 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos; a duração média da diabetes era 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. A fim de serem doentes elegíveis tinham que ter uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com bypass arterial coronário, síndrome coronário agudo, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do ensaio tinha, pelo menos, duas histórias cardiovasculares como critério de entrada. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicação cardiovascular (beta bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Apesar do ensaio ter falhado no que diz respeito ao objectivo primário, que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação major dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações cardiovasculares a longo prazo, no que diz respeito ao uso de pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com pioglitazona em todos os sub-grupos da população pediátrica da Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida, e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2 e 60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 7 dias. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

Distribuição

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 l/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos activos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformação

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau. Três dos seis metabolitos identificados são activos (M-II, M-III e M-IV). Quando a actividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis do P450 no ser humano, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Os estudos de interacção demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumol e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respectivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração oral de pioglitazona marcada radioactivamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detectar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semi-vida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respectivo total de metabolitos activos 16 a 23 horas.

Idosos

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com 65 anos ou mais de idade e nos indivíduos jovens.

Compromisso Renal

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respectivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal, mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

Compromisso Hepático

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fracção superior de pioglitazona não ligada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas $\leq$ a 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à acção da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da

resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas, aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

Avaliação do Risco Ambiental: não é esperado nenhum impacto ambiental do uso clínico da pioglitazona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carmelose cálcica
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio, embalagens de 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Preações especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sepioglin 30 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

Excipientes:

Cada comprimido contém 73,731 mg de lactose monohidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos são redondos, planos, de cor branca, com uma ranhura numa face, marcados com '30' na outra face e com um diâmetro de aproximadamente 7,0 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A pioglitazona está indicada como tratamento de segunda ou terceira linha da diabetes mellitus tipo 2, conforme descrito abaixo:

Em **monoterapia**

- em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) inadequadamente controlados através de dieta e exercício, para os quais a metformina não é adequada devido a contra-indicações ou a intolerância.

Em **terapêutica oral dupla** em combinação com

- metformina, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- uma sulfonilureia, apenas nos doentes adultos com intolerância à metformina ou para os quais a metformina está contra-indicada, com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de uma sulfonilureia em monoterapia.

Em **terapêutica oral tripla** em combinação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla.

A pioglitazona também está indicada em combinação com insulina no tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2, com controlo insuficiente da glicemia com insulina e para os quais a metformina não é adequada devido a contra-indicações ou a intolerância (ver secção 4.4).

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequabilidade da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA1C diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com pioglitazona pode ser iniciado em doses de 15 mg ou de 30 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada progressivamente até 45 mg uma vez por dia.

Na combinação com insulina, a dose de insulina pode ser mantida após início da terapêutica com pioglitazona. Se os doentes relatarem hipoglicemia, a dose de insulina deverá ser diminuída.

População especial

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose progressivamente, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

Compromisso Renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com função renal comprometida (depuração da creatinina > 4 ml/min (ver secção 5.2). Como não se encontram disponíveis informações de doentes dialisados, a pioglitazona não deve ser utilizada nesses doentes.

Compromisso Hepático

A pioglitazona não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia da pioglitazona em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos de pioglitazona são tomados oralmente uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água.

4.3 Contra-indicações

A pioglitazona está contra-indicada em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (NYHA graus I a IV)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética
- cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga
- hematúria macroscópica não investigada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um factor de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (i.e, enfarte de miocárdio anterior ou doença arterial coronária

sintomática ou os idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar depois a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema; principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca; os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema quando a pioglitazona for utilizada em combinação com insulina. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas com a retenção de fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema. A pioglitazona deve ser interrompida se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

Foi efectuado um ensaio para avaliar as consequências cardiovasculares com pioglitazona em doentes com menos de 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente. Foram adicionados às terapêuticas antidiabética e cardiovascular existentes pioglitazona ou placebo durante 3,5 anos. Este ensaio mostrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, sem acarretar contudo, um aumento da mortalidade.

Idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fracturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%). Taxa de Risco (TR)=2,64 (95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, P=0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, foi inferior a um ano, o número de casos ocorridos foi de 7 (0,06%) com pioglitazona e 2 (0,02%) nos grupos controlo. Os dados epidemiológicos disponíveis também sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, em particular em doentes tratados há mais tempo e com as maiores doses cumulativas. Não pode ser excluído um possível risco após o tratamento de curto prazo.

Os factores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, i.e. ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematúria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar rapidamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos muito raros de disfunção hepatocelular (ver secção 4.8). Recomenda-se assim, que os doentes tratados com pioglitazona façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com pioglitazona em todos os doentes. A terapêutica com pioglitazona não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados (ALT > 2,5 X o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com pioglitazona, recomenda-se, que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 X o limite superior do normal durante a terapêutica com pioglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais depressa possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 X o limite superior normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com pioglitazona deve ser guiada pela avaliação clínica resultante dos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona houve evidência de aumento de peso, dependente da dose, que pode dever-se a uma acumulação de gordura e nalguns casos estar associado a retenção de fluidos. Nalguns casos, o aumento de peso pode ser sintoma de insuficiência cardíaca, devendo por isso o peso ser vigiado regularmente. Parte do tratamento da diabetes é um controlo da dieta. Os doentes devem ser aconselhados a cumprir rigorosamente uma dieta com controlo calórico.

Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa) consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3–4% e hematócrito 3,6–4,1% de reduções relativas) e numa forma menos extensa nos doentes tratados com sulfonilureia e insulina (hemoglobina 1–2% e hematócrito 1–3,2% de reduções relativas), em ensaios comparativos e controlados, com pioglitazona.

Hipoglicemia

Como consequência de um aumento de sensibilidade à insulina, os doentes a tomarem pioglitazona em terapêutica oral dupla ou tripla com uma sulfonilureia ou em terapêutica oral dupla com insulina, podem estar em risco de hipoglicemia relacionada com a dose e pode ser necessário reduzir a dose de sulfonilureia ou de insulina.

Afecções oculares

Em relatórios de pós-comercialização, foram notificados novos casos ou agravamento de casos de edema macular do diabético com diminuição da acuidade visual, com tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico concomitante. Não ficou claro se existe ou não uma relação directa entre a pioglitazona e o edema macular, mas os prescritores devem estar atentos à possibilidade da ocorrência de edema macular se os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; recomenda-se uma avaliação apropriada realizada por oftalmologista.

Outros

Numa análise efectuada às reacções adversas notificadas de fracturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos, randomizados, controlados, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes com pioglitazona e 7.400 doentes com comparador em tratamento até 3,5 anos, observou-se um aumento da incidência de fracturas ósseas nas mulheres.

Observaram-se fracturas em 2,6% de mulheres a tomarem pioglitazona, comparativamente com 1,7% de mulheres tratadas com comparador. Não se observou um aumento nos índices de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

A incidência de fracturas calculada foi de 1,9 fracturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fracturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com comparador. O

excesso de risco de fracturas observado para as mulheres a tomarem pioglitazona neste conjunto de dados, é por isso de 0,8 fracturas por 100 doentes ano de utilização.

No estudo de 3,5 anos sobre risco cardiovascular, PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fracturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

O risco de fracturas deve ser tido em conta no acompanhamento a longo prazo de mulheres tratadas com pioglitazona.

Como consequência da acção aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem estar em risco de engravidar. As doentes devem ser avisadas do risco de engravidar e se uma doente pretender engravidar ou ficar grávida o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p.ex. gemfibrozil) ou indutores (p.ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Sepioglin contêm lactose mono-hidratada e por isso não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactase.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção demonstraram que a pioglitazona não possui efeitos relevantes quer sobre a farmacocinética quer sobre a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração conjunta de pioglitazona com as sulfonilureias não parece afectar a farmacocinética da sulfonilureia. Os estudos efectuados no ser humano não sugerem indução do citocromo indutível principal P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se prevêem interacções com substâncias metabolizadas por estas enzimas, por exemplo contraceptivos orais; ciclosporina; bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMGCoA reductase.

A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) originou um aumento de três vezes na AUC da pioglitazona. Dado que existe um potencial aumento do risco de acontecimentos adversos dose-dependentes, poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A co-administração de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados em seres humanos que determinem a segurança da pioglitazona durante a gravidez. Em estudos em animais com pioglitazona, ocorreram casos de diminuição do crescimento fetal. Este efeito pode ser atribuído à acção da pioglitazona por diminuição da hiperinsulinemia materna e à resistência aumentada à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos para o crescimento fetal. A relevância deste tipo de mecanismo no ser humano não está esclarecida, não devendo a pioglitazona ser utilizada na gravidez.

Amamentação

Demonstrou-se que a pioglitazona se encontra presente no leite de ratos fêmeas em fase de aleitamento. Não se sabe se a pioglitazona é excretada no leite humano. A pioglitazona não deve, por isso, ser administrada a mulheres que se encontram a amamentar.

Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em animais não houve efeito no índice de ejaculação, fecundação ou na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sepioglin não tem ou tem um efeito negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes que relataram distúrbios visuais devem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas notificadas em número superior ao placebo (>0,5%) e em mais do que um caso isolado em doentes que receberam pioglitazona em estudos duplamente cegos estão listadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de incidência e de gravidade.

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Infecções e Infestações					
infecção do aparelho respiratório superior	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
bronquite					frequente
sinusite	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfo-nilureia	Com metformina e sulfo-nilureia	Com insulina
Doenças do sangue e do sistema linfático					
anemia		frequentes			
Doenças do metabolismo e da nutrição					
hipoglicemia			pouco frequentes	muito frequentes	frequentes
aumento de apetite			pouco frequentes		
Doenças do sistema nervoso					
hipoestesia	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
cefaleia		frequentes	pouco frequentes		
tontura			frequentes		
insónia	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Afecções oculares					
distúrbios visuais ¹	frequentes	frequentes	pouco frequentes		
edema macular ²	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
Afecções do ouvido e do labirinto					
vertigo			pouco frequentes		
Cardiopatias					
insuficiência cardíaca ³					frequentes
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)					
cancro da bexiga	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
dispneia					frequentes

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Doenças gastrointestinais					
flatulência		pouco frequentes	frequentes		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
sudação			pouco frequente		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
fractura óssea ⁴	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
artralgias		frequentes		frequentes	frequentes
lombalgia					frequentes
Doenças renais e urinárias					
hematúria		frequentes			
glicosuria			pouco frequentes		
proteinúria			pouco frequentes		
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
disfunção erétil		frequentes			
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
edema					muito frequentes
fadiga			pouco frequentes		
Exames complementares de diagnóstico					
aumento de peso ⁵	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
aumento da creatinina				frequentes	
fosfoquinase no sangue					
desidrogenase láctica aumentada			pouco frequentes		

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
alanina aminotransferase aumentada ⁶	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida

¹ Foram notificadas afecções oculares principalmente no princípio do tratamento, relacionadas com alterações na glicemia devido a alteração temporária na turgescência e no índice de refração do cristalino tal como se verifica com outros agentes hipoglicemiantes.

² Foi notificado edema em 6–9% dos doentes tratados com pioglitazona por mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As percentagens de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2–5%. As notificações de edema foram geralmente de ligeiras a moderadas e habitualmente não obrigaram a suspender o tratamento.

³ Em ensaios clínicos controlados a incidência de ocorrências de insuficiência cardíaca em doentes tratados com pioglitazona foi a mesma que nos grupos de doentes tratados com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada em terapêutica de combinação com insulina. Num ensaio em doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando se adicionou a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste ensaio. Foi notificada muito raramente insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, mas mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca.

⁴ Foi efectuada uma análise dos efeitos adversos notificados de fracturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, randomizados, controlados com comparador, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fracturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%). No estudo de 3,5 anos, PROactive, 44/870 (5,1%) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fracturas, comparativamente com 23/905 (2,5%) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

⁵ Em ensaios clínicos controlados com comparador activo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2–3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao verificado no grupo do comparador activo, sulfonilureia. Em ensaios clínicos de combinação a pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano e adicionada à sulfonilureia de 2,8 kg. Nos grupos comparadores a adição de sulfonilureia à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,3 kg e a adição de metformina à sulfonilureia numa média de perda de peso de 1,0 kg.

⁶ Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT três vezes superiores ao limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao verificado nos grupos comparadores com metformina e com sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram pós-comercialização. Embora em casos muito raros, tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, existem doentes que tomaram doses mais elevadas de pioglitazona do que a dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Pode ocorrer hipoglicemia em combinação com as sulfonilureias ou insulina. Devem ser tomadas medidas sintomáticas ou de suporte geral em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes. Hipoglicemiantes orais; excluindo insulinas; Código ATC: A10BG03.

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece actuar através da activação de receptores nucleares específicos (gama receptor activado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e do músculo-esquelético em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glicose e aumenta a eliminação periférica de glicose no caso de resistência à insulina.

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum. Um ensaio clínico com pioglitazona versus gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até à falência do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como $HbA_{1c} < 8,0\%$) manteve-se em 69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida como adjuvante da metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de HbA_{1c} , foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de HbA_{1c} durante o segundo ano, foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado com placebo, doentes com controlo da glicemia inadequado apesar dum período de optimização de três meses com insulina, foram randomizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da HbA_{1c} de 0,45% comparativamente com os que continuaram a tomar unicamente insulina e uma redução na dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente, uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi estudado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. À pioglitazona foi associada um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto que a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhoria de sensibilidade para a insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas

reduções do total de triglicéridos no plasma e de ácidos gordos livres e aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo dos níveis de colesterol LDL.

Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclamida.

No ensaio cardiovascular PROactive, 5238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente, foram randomizados para pioglitazona ou placebo em adição a terapêutica antidiabética e cardiovascular existente durante 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos; a duração média da diabetes era 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. A fim de serem doentes elegíveis tinham que ter uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com bypass arterial coronário, síndrome coronário agudo, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do ensaio tinha, pelo menos, duas histórias cardiovasculares como critério de entrada. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicação cardiovascular (beta bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Apesar do ensaio ter falhado no que diz respeito ao objectivo primário, que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação major dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações cardiovasculares a longo prazo, no que diz respeito ao uso de pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com pioglitazona em todos os sub-grupos da população pediátrica da Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida, e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2 e 60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 7 dias. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

Distribuição

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 l/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos activos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformação

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau.

Três dos seis metabolitos identificados são activos (M-II, M-III e M-IV). Quando a actividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis do P450 no ser humano, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Os estudos de interacção demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumol e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respectivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração oral de pioglitazona marcada radioactivamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detectar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semi-vida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respectivo total de metabolitos activos 16 a 23 horas.

Idosos

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com 65 anos ou mais de idade e nos indivíduos jovens.

Compromisso Renal

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respectivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal, mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

Compromisso Hepático

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fracção superior de pioglitazona não ligada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas $\leq$ 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à acção da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da

resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas, aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

Avaliação do Risco Ambiental: não é esperado nenhum impacto ambiental do uso clínico da pioglitazona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carmelose cálcica
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/alumínio/PVC/alumínio, embalagens de 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sepioglin 45 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

Excipientes:

Cada comprimido contém 110,596 mg de lactose monohidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos são redondos, planos, de cor branca, marcados com “45” numa face e com um diâmetro de aproximadamente 8,0 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A pioglitazona está indicada como tratamento de segunda ou terceira linha da diabetes mellitus tipo 2, conforme descrito abaixo:

Em **monoterapia**

- em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) inadequadamente controlados através de dieta e exercício, para os quais a metformina não é adequada devido a contra-indicações ou a intolerância.

Em **terapêutica oral dupla** em combinação com

- metformina, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- uma sulfonilureia, apenas nos doentes adultos com intolerância à metformina ou para os quais a metformina está contra-indicada, com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de uma sulfonilureia em monoterapia.

Em **terapêutica oral tripla** em combinação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla.

A pioglitazona também está indicada em combinação com insulina no tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2, com controlo insuficiente da glicemia com insulina e para os quais a metformina não é adequada devido a contra-indicações ou a intolerância (ver secção 4.4).

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequabilidade da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA1C diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com pioglitazona pode ser iniciado em doses de 15 mg ou de 30 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada progressivamente até 45 mg uma vez por dia.

Na combinação com insulina, a dose de insulina pode ser mantida após início da terapêutica com pioglitazona. Se os doentes relatarem hipoglicemia, a dose de insulina deverá ser diminuída.

População especial

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose progressivamente, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

Compromisso Renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com função renal comprometida (depuração da creatinina > 4 ml/min (ver secção 5.2). Como não se encontram disponíveis informações de doentes dialisados, a pioglitazona não deve ser utilizada nesses doentes.

Compromisso Hepático

A pioglitazona não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia da pioglitazona em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos de pioglitazona são tomados oralmente uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água.

4.3 Contra-indicações

A pioglitazona está contra-indicada em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (NYHA graus I a IV)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética
- cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga
- hematúria macroscópica não investigada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um factor de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (i.e enfarte de miocárdio anterior ou doença arterial coronária

sintomática ou os idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar depois a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema; principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca; os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema quando a pioglitazona for utilizada em combinação com insulina. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas com a retenção de fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema. A pioglitazona deve ser interrompida se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

Foi efectuado um ensaio para avaliar as consequências cardiovasculares com pioglitazona em doentes com menos de 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente. Foram adicionados às terapêuticas antidiabética e cardiovascular existentes pioglitazona ou placebo durante 3,5 anos. Este ensaio mostrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, sem acarretar contudo, um aumento da mortalidade.

Idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fracturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%). Taxa de Risco (TR)=2,64 (95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, P=0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, foi inferior a um ano, o número de casos ocorridos foi de 7 (0,06%) com pioglitazona e 2 (0,02%) nos grupos controlo. Os dados epidemiológicos disponíveis também sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, em particular em doentes tratados há mais tempo e com as maiores doses cumulativas. Não pode ser excluído um possível risco após o tratamento de curto prazo.

Os factores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, i.e. ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematúria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar rapidamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos muito raros de disfunção hepatocelular (ver secção 4.8). Recomenda-se assim, que os doentes tratados com pioglitazona façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com pioglitazona em todos os doentes. A terapêutica com pioglitazona não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados (ALT > 2,5 X o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com pioglitazona, recomenda-se, que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 X o limite superior do normal durante a terapêutica com pioglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais depressa possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 X o limite superior normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com pioglitazona deve ser guiada pela avaliação clínica resultante dos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona houve evidência de aumento de peso, dependente da dose, que pode dever-se a uma acumulação de gordura e nalguns casos estar associado a retenção de fluidos. Nalguns casos, o aumento de peso pode ser sintoma de insuficiência cardíaca, devendo por isso o peso ser vigiado regularmente. Parte do tratamento da diabetes é um controlo da dieta. Os doentes devem ser aconselhados a cumprir rigorosamente uma dieta com controlo calórico.

Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3–4% e hematócrito 3,6–4,1% de reduções relativas) e numa forma menos extensa nos doentes tratados com sulfonilureia e insulina (hemoglobina 1–2% e hematócrito 1–3,2% de reduções relativas), em ensaios comparativos e controlados, com pioglitazona.

Hipoglicemia

Como consequência de um aumento de sensibilidade à insulina os doentes a tomarem pioglitazona em terapêutica oral dupla ou tripla com uma sulfonilureia, ou em terapêutica oral dupla com insulina, podem estar em risco de hipoglicemia relacionada com a dose e pode ser necessário reduzir a dose de sulfonilureia ou de insulina.

Afecções oculares

Em relatórios de pós-comercialização, foram notificados novos casos ou agravamento de casos de edema macular do diabético com diminuição da acuidade visual, com tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico concomitante. Não ficou claro se existe ou não uma relação directa entre a pioglitazona e o edema macular, mas os prescritores devem estar atentos à possibilidade da ocorrência de edema macular se os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; recomenda-se uma avaliação apropriada realizada por oftalmologista.

Outros

Numa análise efectuada às reacções adversas notificadas de fracturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos, randomizados, controlados, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes com pioglitazona e 7.400 doentes com comparador em tratamento até 3,5 anos, observou-se um aumento da incidência de fracturas ósseas nas mulheres.

Observaram-se fracturas em 2,6% de mulheres a tomarem pioglitazona, comparativamente com 1,7% de mulheres tratadas com comparador. Não se observou um aumento nos índices de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

A incidência de fracturas calculada foi de 1,9 fracturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fracturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com comparador. O

excesso de risco de fracturas observado para as mulheres a tomarem pioglitazona neste conjunto de dados, é por isso de 0,8 fracturas por 100 doentes ano de utilização.

No estudo de 3,5 anos sobre risco cardiovascular, PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fracturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

O risco de fracturas deve ser tido em conta no acompanhamento a longo prazo de mulheres tratadas com pioglitazona.

Como consequência da acção aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem estar em risco de engravidar. As doentes devem ser avisadas do risco de engravidar e se uma doente pretender engravidar ou ficar grávida o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p.ex. gemfibrozil) ou indutores (p.ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Sepioglin contêm lactose mono-hidratada e por isso não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactase.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção demonstraram que a pioglitazona não possui efeitos relevantes quer sobre a farmacocinética quer sobre a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração conjunta de pioglitazona com as sulfonilureias não parece afectar a farmacocinética da sulfonilureia. Os estudos efectuados no ser humano não sugerem indução do citocromo indutível principal P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se prevêem interacções com substâncias metabolizadas por estas enzimas, por exemplo contraceptivos orais; ciclosporina; bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMGCoA reductase.

A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) originou um aumento de três vezes na AUC da pioglitazona. Dado que existe um potencial aumento do risco de acontecimentos adversos dose-dependentes, poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A co-administração de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados em seres humanos que determinem a segurança da pioglitazona durante a gravidez. Em estudos em animais com pioglitazona, ocorreram casos de diminuição do crescimento fetal. Este efeito pôde ser atribuído à acção da pioglitazona por diminuição da hiperinsulinemia materna e à resistência aumentada à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos para o crescimento fetal. A relevância deste tipo de mecanismo no ser humano não está esclarecida, não devendo a pioglitazona ser utilizada na gravidez.

Amamentação

Demonstrou-se que a pioglitazona se encontra presente no leite de ratos fêmeas em fase de aleitamento. Não se sabe se a pioglitazona é excretada no leite humano. A pioglitazona não deve, por isso, ser administrada a mulheres que se encontram a amamentar.

Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em animais não houve efeito no índice de ejaculação, fecundação ou na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Sepioglin não tem ou tem um efeito negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, osdoentes que relataram distúrbios visuaisdevem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas notificadas em número superior ao placebo (>0,5%) e em mais do que um caso isolado em doentes que receberam pioglitazona em estudos duplamente cegos estão listadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de incidência e de gravidade.

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfo-nilureia	Com metformina e sulfo-nilureia	Com insulina
Infecções e Infestações					
infecção do aparelho respiratório superior	frequente	frequente	frequente	frequente	frequente
bronquite					frequente
sinusite	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfo-nilureia	Com metformina e sulfo-nilureia	Com insulina
Doenças do sangue e do sistema linfático					
anemia		frequentes			
Doenças do metabolismo e da nutrição					
hipoglicemia			pouco frequentes	muito frequentes	frequentes
aumento de apetite			pouco frequentes		
Doenças do sistema nervoso					
hipoestesia	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
cefaleia		frequentes	pouco frequentes		
tontura			frequentes		
insónia	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Afecções oculares					
distúrbios visuais ¹	frequentes	frequentes	pouco frequentes		
edema macular ²	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
Afecções do ouvido e do labirinto					
vertigo			pouco frequentes		
Cardiopatias					
insuficiência cardíaca ³					frequentes
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)					
câncer da bexiga	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
dispneia					frequentes

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Doenças gastrointestinais					
flatulência		pouco frequentes	frequentes		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
sudação			pouco frequentes		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
fractura óssea ⁴	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
artralgias		frequentes		frequentes	frequentes
lombalgia					frequentes
Doenças renais e urinárias					
hematúria		frequentes			
glicosuria			pouco frequentes		
proteinúria			pouco frequentes		
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
disfunção erétil		frequentes			
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
edema					muito frequentes
fadiga			pouco frequentes		
Exames complementares de diagnóstico					
aumento de peso ⁵	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
aumento da creatinina				frequentes	
fosfoquinase no sangue					
desidrogenase láctica aumentada			pouco frequentes		

Reacção Adversa	Frequência das reacções adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Alanina aminotransferase aumentada ⁶	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida

¹ Foram notificadas afecções oculares principalmente no princípio do tratamento, relacionadas com alterações na glicemia devido a alteração temporária na turgescência e no índice de refração do cristalino tal como se verifica com outros agentes hipoglicemiantes.

² Foi notificado edema em 6–9% dos doentes tratados com pioglitazona por mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As percentagens de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2–5%. As notificações de edema foram geralmente de ligeiras a moderadas e habitualmente não obrigaram a suspender o tratamento.

³ Em ensaios clínicos controlados a incidência de ocorrências de insuficiência cardíaca em doentes tratados com pioglitazona foi a mesma que nos grupos de doentes tratados com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada em terapêutica de combinação com insulina. Num ensaio em doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando se adicionou a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste ensaio. Foi notificada muito raramente insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, mas mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca.

⁴ Foi efectuada uma análise dos efeitos adversos notificados de fracturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, randomizados, controlados com comparador, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fracturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%). No estudo de 3,5 anos, PROactive, 44/870 (5,1%) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fracturas, comparativamente com 23/905 (2,5%) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fracturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

⁵ Em ensaios clínicos controlados com comparador activo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao verificado no grupo do comparador activo, sulfonilureia. Em ensaios clínicos de combinação a pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano e adicionada à sulfonilureia de 2,8 kg. Nos grupos comparadores a adição de sulfonilureia à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,3 kg e a adição de metformina à sulfonilureia numa média de perda de peso de 1,0kg.

⁶ Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT três vezes superiores ao limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao verificado nos grupos comparadores com metformina e com sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram pós-comercialização. Embora em casos muito raros, tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, existem doentes que tomaram doses mais elevadas de pioglitazona do que a dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Pode ocorrer hipoglicemia em combinação com as sulfonilureias ou insulina. Devem ser tomadas medidas sintomáticas ou de suporte geral em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes. Hipoglicemiantes orais; excluindo insulinas; Código ATC: A10BG03.

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece actuar através da activação de receptores nucleares específicos (gama receptor activado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e do músculo-esquelético em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glicose e aumenta a eliminação periférica de glicose no caso de resistência à insulina.

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum. Um ensaio clínico com pioglitazona versus gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até à falência do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como $HbA_{1c} < 8,0\%$) manteve-se em 69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida como adjuvante da metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de HbA_{1c} , foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de HbA_{1c} durante o segundo ano, foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado com placebo, doentes com controlo da glicemia inadequado apesar dum período de optimização de três meses com insulina, foram randomizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da HbA_{1c} de 0,45% comparativamente com os que continuaram a tomar unicamente insulina e uma redução na dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente, uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi estudado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. À pioglitazona foi associada um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto que a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhoria de sensibilidade para a insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas

reduções do total de triglicéridos no plasma e de ácidos gordos livres e aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo dos níveis de colesterol LDL.

Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclamida.

No ensaio cardiovascular PROactive, 5.238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente, foram randomizados para pioglitazona ou placebo em adição a terapêutica antidiabética e cardiovascular existente durante 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos; a duração média da diabetes era 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. A fim de serem doentes elegíveis tinham que ter uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com bypass arterial coronário, síndrome coronário agudo, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do ensaio tinha, pelo menos, duas histórias cardiovasculares como critério de entrada. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicação cardiovascular (beta bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Apesar do ensaio ter falhado no que diz respeito ao objectivo primário, que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação major dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações cardiovasculares a longo prazo, no que diz respeito ao uso de pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com pioglitazona em todos os sub-grupos da população pediátrica da Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida, e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2 e 60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 7 dias. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

Distribuição

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 l/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos activos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformação

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau.

Três dos seis metabolitos identificados são activos (M-II, M-III e M-IV). Quando a actividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis do P450 no ser humano, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Os estudos de interacção demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumol e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respectivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração oral de pioglitazona marcada radioactivamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detectar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semi-vida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respectivo total de metabolitos activos 16 a 23 horas.

Idosos

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com 65 anos ou mais de idade e nos indivíduos jovens.

Compromisso Renal

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respectivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal, mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

Compromisso Hepático

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fracção superior de pioglitazona não ligada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas $\leq$ a 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à acção da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da

resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas, aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

Avaliação do Risco Ambiental: não é esperado nenhum impacto ambiental do uso clínico da pioglitazona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carmelose cálcica
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/alumínio/PVC/alumínio, embalagens de 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve submeter, no intervalo de 1 mês após a decisão da Comissão, um Plano de Gestão do Risco, o qual deve incorporar medidas de minimização do risco, como descrito em baixo, em conformidade com os requisitos aplicáveis ao medicamento de referência.

O Titular da AIM deve efectuar as actividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, a serem acordadas no Plano de Gestão do Risco (PGR) a apresentar e quaisquer actualizações subsequentes do PGR adoptadas pelo Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a actualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPS

O calendário de apresentação do RPS deve seguir o calendário de apresentação do RPS do medicamento de referência.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

O Titular da AIM deve apresentar um programa educacional dirigido a todos os médicos que se espera venham a prescrever/utilizar Pioglitazona. Antes da distribuição do guia para o prescritor em cada Estado Membro, o Titular da AIM tem que chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente, sobre o conteúdo e formato do material educativo, juntamente com um plano de comunicação,.

- Este programa educacional destina-se a reforçar a consciencialização dos importantes riscos identificados de cancro da bexiga e insuficiência cardíaca, e as recomendações gerais destinadas a otimizar a margem de benefício-risco ao nível do doente.
- O programa educacional médico deve conter: o Resumo das Características do Medicamento, o Folheto Informativo, e um Guia para o Prescritor.

O Guia para o Prescritor deve destacar o seguinte:

- Critérios de seleção dos doentes, incluindo a informação de que a Pioglitazona não deve ser utilizada como terapêutica de primeira linha e salientar a necessidade de avaliação periódica do benefício do tratamento.
- O risco de cancro da bexiga e conselhos adequados de minimização do risco.
- O risco de insuficiência cardíaca e conselhos adequados de minimização do risco.
- Precauções na utilização em idosos devido aos riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fracturas e insuficiência cardíaca).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sepioglin 15 mg comprimidos

Pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

--

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sepioglin 15 mg

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sepioglin 30 mg comprimidos

Pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sepioglin 30 mg

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sepioglin 45 mg comprimidos

Pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sepioglin 45 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sepioglin 15 mg comprimidos

Pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vaia S.A. (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS (PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO)

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sepioglin 30 mg comprimidos

Pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vaia S.A. (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sepioglin 45 mg comprimidos

Pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vaia S.A. (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Sepioglin 15 mg comprimidos
Pioglitazona

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o Sepioglin e para que é utilizado
2. Antes de tomar o Sepioglin
3. Como tomar o Sepioglin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Sepioglin
6. Outras informações

1. O QUE É O SEPIOGLIN E PARA QUE É UTILIZADO

Sepioglin contém pioglitazona. É um medicamento anti-diabético usado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não-insulino dependente), quando a metformina não é adequada ou não funcionou correctamente. Esta é a diabetes que se desenvolve normalmente na fase adulta.

Sepioglin ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando sofrer de diabetes tipo 2, ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz. O seu médico irá verificar se Sepioglin está a ter efeito três a seis meses após ter começado a tomá-lo.

Sepioglin pode ser utilizado isoladamente em doentes sem capacidade para tomarem metformina e nos quais o tratamento com dieta e o exercício não conseguiram controlar o nível de açúcar no sangue ou pode ser adicionado a outras terapêuticas (como metformina, sulfonilureia ou insulina) que não conseguiram assegurar um controlo suficiente do nível de açúcar no sangue.

2. ANTES DE TOMAR O SEPIOGLIN

Não tome o Sepioglin

- se tem alergia (hipersensibilidade) à pioglitazona ou a qualquer outro componente do Sepioglin.
- se tiver insuficiência cardíaca ou se já tiver tido insuficiência cardíaca.
- se tiver doença no fígado.
- se já tiver tido cetoacidose diabética (complicação da diabetes que provoca uma rápida perda de peso, náuseas e vômitos).
- se tiver ou já tiver tido cancro da bexiga.
- se tiver sangue na urina que o seu médico não tenha verificado.

Tome especial cuidado com o Sepioglin

Antes de começar a tomar este medicamento o seu médico deverá ser informado

- se retém água (retenção de líquidos) ou se tem insuficiência cardíaca, em particular se tiver mais de 75 anos.
- se tiver um tipo especial de doença ocular provocada pela diabetes chamado edema macular (edema na parte posterior do olho).

- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular enquanto toma o Sepioglin. Se esta situação se aplica a si, utilize contracepção adequada para evitar uma gravidez não planeada.
- se tiver algum problema de fígado ou coração. Antes de tomar o Sepioglin deverá realizar análises ao sangue para saber se o seu fígado está a funcionar bem e esta análise deve ser realizada periodicamente. Alguns doentes com longa história de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca ou que já tiveram um acidente vascular que foram tratados com o Sepioglin e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, um aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).

Se toma o Sepioglin com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar do sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicémia).

Poderá também ter menos número de glóbulos vermelhos (anemia).

Fracturas ósseas

Verificou-se um maior número de fracturas ósseas nas mulheres (mas não nos homens) a tomar pioglitazona. O seu médico terá isto em atenção quando tratar da sua diabetes.

Crianças

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

Ao tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Habitualmente pode continuar a tomar outros medicamentos enquanto estiver a fazer tratamento com o Sepioglin. Contudo, alguns medicamentos poderão interferir com a quantidade de açúcar no sangue:

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratamento da tuberculose e de outras infecções)

Avise o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar um destes medicamentos. O seu açúcar no sangue deve ser verificado, e a dose de Sepioglin pode ter que ser alterada.

Ao tomar o Sepioglin com alimentos e bebidas

Pode tomar os comprimidos durante ou após as refeições. Deve engolir os comprimidos com um copo de água.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico

- se está, poderá estar ou se pensa ficar grávida.
- se está amamentar ou se pensa amamentar o seu bebé.

O seu médico irá aconselhá-la a descontinuar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A pioglitazona não afectará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas tenha cuidado se tiver alterações na sua visão.

Informações importantes sobre alguns componentes do Sepioglin

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns tipos de açúcar, consulte o seu médico antes de tomar os comprimidos de Sepioglin.

3. COMO TOMAR O SEPIOGLIN

Deve tomar um comprimido de 15 mg de pioglitazona uma vez por dia. Se necessário, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar uma dose diferente.

Se sentir que o efeito do Sepioglin é demasiado fraco, fale com o seu médico.

Quando o Sepioglin é tomado juntamente com outros medicamentos utilizados para o tratamento da diabetes (tais como, insulina, cloropropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida) o seu médico informá-lo-á se precisa de tomar uma dose mais pequena dos seus medicamentos.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise ao sangue periodicamente durante o tratamento com o Sepioglin. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente.

Se estiver a fazer uma dieta para diabéticos, deve continuar enquanto estiver a tomar o Sepioglin.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares: se aumentar de peso, informe o seu médico.

Se tomar mais Sepioglin do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. O seu açúcar no sangue poderá descer abaixo do nível normal. Recomenda-se por isso que tenha consigo pacotes de açúcar, rebuçados, biscoitos ou sumos de fruta para que este aumente novamente.

Caso se tenha esquecido de tomar o Sepioglin

Tome o Sepioglin diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, continue a tomar a dose seguinte como normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu.

Se parar de tomar o Sepioglin

O Sepioglin deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar o Sepioglin, o açúcar no seu sangue pode subir. Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, o Sepioglin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Em particular, os doentes têm sentido os seguintes efeitos secundários graves:

Insuficiência cardíaca tem sido frequentemente sentida (1 a 10 doentes em 100) em doentes a tomar pioglitazona em combinação com insulina. Os sintomas incluem uma invulgar dificuldade em respirar ou um rápido aumento de peso ou um inchaço localizado (edema). Se apresentar algum destes sintomas, especialmente se tiver mais de 65 anos, fale imediatamente com o seu médico.

Cancro da bexiga tem sido pouco frequentemente observado (1 a 10 doentes em 1000) em doentes a tomar pioglitazona. Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

Inchaço localizado (edema) tem também sido muito frequentemente sentido em doentes a tomar pioglitazona em combinação com insulina. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Fracturas ósseas têm sido frequentemente comunicadas (1 a 10 doentes em 100) em mulheres que tomam pioglitazona. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Visão turva devido a um inchaço (ou líquido) na parte de trás do olho (frequência desconhecida) também tem sido comunicada em doentes a tomar pioglitazona. Se tiver este sintoma pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível. Igualmente, se já apresentar visão turva e o sintoma se agravar, informe o seu médico assim que possível.

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns doentes que tomaram pioglitazona são:

frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 100)

- infecção respiratória
- perturbações da visão
- aumento de peso
- entorpecimento (adormecimento dos membros)

pouco frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 1000)

- inflamação dos seios paranasais (sinusite)
- dificuldade em dormir (insónia)

desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- aumento das enzimas do fígado

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns dos doentes que tomaram pioglitazona com outros antidiabéticos orais são:

muito frequentes (afecta mais do que 1 doente em 10)

- diminuição do açúcar no sangue (hipoglicemia)

frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 100)

- dor de cabeça
- tonturas
- dor nas articulações
- impotência
- dor nas costas
- dificuldade em respirar
- uma redução pequena na contagem dos glóbulos vermelhos
- flatulência

pouco frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 1000)

- açúcar na urina, proteínas na urina
- aumento das enzimas
- vertigens
- sudorese
- fadiga
- aumento do apetite

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O SEPIOGLIN

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize o Sepioglin após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Sepioglin

- A substância activa é a pioglitazona. Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose, carmelose cálcica e estearato de magnésio.

Qual o aspecto do Sepioglin e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Sepioglin 15 mg são redondos, planos, de cor branca, marcados com “15” numa face e com um diâmetro de aproximadamente 5,5 mm. Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister de PA/alumínio/PVC/alumínio com 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

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

Fabricante
Specifar S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athens, Grécia

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Sepioglin 30 mg comprimidos

Pioglitazona

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o Sepioglin e para que é utilizado
2. Antes de tomar o Sepioglin
3. Como tomar o Sepioglin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Sepioglin
6. Outras informações

1. O QUE É O SEPIOGLIN E PARA QUE É UTILIZADO

Sepioglin contém pioglitazona. É um medicamento anti-diabético usado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não-insulino dependente), quando a metformina não é adequada ou não funcionou correctamente. Esta é a diabetes que se desenvolve normalmente na fase adulta.

Sepioglin ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando sofrer de diabetes tipo 2, ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz. O seu médico irá verificar se Sepioglin está a ter efeito três a seis meses após ter começado a tomá-lo.

Sepioglin pode ser utilizado isoladamente em doentes sem capacidade para tomarem metformina e nos quais o tratamento com dieta e o exercício não conseguiram controlar o nível de açúcar no sangue ou pode ser adicionado a outras terapêuticas (como metformina, sulfonilureia ou insulina) que não conseguiram assegurar um controlo suficiente do nível de açúcar no sangue.

2. ANTES DE TOMAR O SEPIOGLIN

Não tome o Sepioglin

- se tem alergia (hipersensibilidade) à pioglitazona ou a qualquer outro componente do Sepioglin.
- se tiver insuficiência cardíaca ou se já tiver tido insuficiência cardíaca.
- se tiver doença no fígado.
- se já tiver tido cetoacidose diabética (complicação da diabetes que provoca uma rápida perda de peso, náuseas e vômitos).
- se tiver ou já tiver tido cancro da bexiga.
- se tiver sangue na urina que o seu médico não tenha verificado.

Tome especial cuidado com o Sepioglin

Antes de começar a tomar este medicamento o seu médico deverá ser informado

- se retém água (retenção de líquidos) ou se tem insuficiência cardíaca, em particular se tiver mais de 75 anos.
- se tiver um tipo especial de doença ocular provocada pela diabetes chamado edema macular (edema na parte posterior do olho).

- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular enquanto toma o Sepioglin. Se esta situação se aplica a si, utilize contracepção adequada para evitar uma gravidez não planeada.
- se tiver algum problema de fígado ou coração. Antes de tomar o Sepioglin deverá realizar análises do sangue para saber se o seu fígado está a funcionar bem e esta análise deve ser realizada periodicamente. Alguns doentes com longa história de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca ou que já tiveram um acidente vascular que foram tratados com o Sepioglin e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, um aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).

Se toma o Sepioglin com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar do sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicémia).

Poderá também ter menos número de glóbulos vermelhos (anemia).

Fracturas ósseas

Verificou-se um maior número de fracturas ósseas nas mulheres (mas não nos homens) a tomar pioglitazona). O seu médico terá isto em atenção quando tratar da sua diabetes.

Crianças

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

Ao tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Habitualmente pode continuar a tomar outros medicamentos enquanto estiver a fazer tratamento com o Sepioglin. Contudo, alguns medicamentos poderão interferir com a quantidade de açúcar no sangue:

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratamento da tuberculose e de outras infecções)

Avise o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar um destes medicamentos. O seu açúcar no sangue deve ser verificado, e a dose de o Sepioglin pode ter que ser alterada.

Ao tomar o Sepioglin com alimentos e bebidas

Pode tomar os comprimidos durante ou após as refeições. Deve engolir os comprimidos com um copo de água.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico

- se está, poderá estar ou se pensa ficar grávida.
- se está amamentar ou se pensa amamentar o seu bebé.

O seu médico irá aconselhá-la a descontinuar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A pioglitazona não afectará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas tenha cuidado se tiver alterações na sua visão.

Informações importantes sobre alguns componentes do Sepioglin

Este medicamento contém 1 Sepiogline mono-hidratada. Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns tipos de açúcar, consulte o seu médico antes de tomar os comprimidos de Sepioglin.

3. COMO TOMAR O SEPIOGLIN

Deve tomar um comprimido de 30 mg de pioglitazona uma vez por dia. Se necessário, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar uma dose diferente.

Se sentir que o efeito do Sepioglin é demasiado fraco, fale com o seu médico.

Quando o Sepioglin é tomado juntamente com outros medicamentos utilizados para o tratamento da diabetes (tais como, insulina, cloropropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida) o seu médico informá-lo-á se precisa de tomar uma dose mais pequena dos seus medicamentos.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise ao sangue periodicamente durante o tratamento com o Sepioglin. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente.

Se estiver a fazer uma dieta para diabéticos, deve continuar enquanto estiver a tomar o Sepioglin.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares: se aumentar de peso, informe o seu médico.

Se tomar mais Sepioglin do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. O seu açúcar no sangue poderá descer abaixo do nível normal. Recomenda-se por isso que tenha consigo pacotes de açúcar, rebuçados, biscoitos ou sumos de fruta para que este aumente novamente.

Caso se tenha esquecido de tomar o Sepioglin

Tome o Sepioglin diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, continue a tomar a dose seguinte como normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu.

Se parar de tomar o Sepioglin

O Sepioglin deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar O Sepioglin, o açúcar no seu sangue pode subir. Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, o Sepioglin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Em particular, os doentes têm sentido os seguintes efeitos secundários graves:

Insuficiência cardíaca tem sido frequentemente sentida (1 a 10 doentes em 100) em doentes a tomar pioglitazona em combinação com insulina. Os sintomas incluem uma invulgar dificuldade em respirar ou um rápido aumento de peso ou um inchaço localizado (edema). Se apresentar algum destes sintomas, especialmente se tiver mais de 65 anos, fale imediatamente com o seu médico.

Cancro da bexiga tem sido pouco frequentemente observado (1 a 10 doentes em 1000) em doentes a tomar pioglitazona. Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

Inchaço localizado (edema) tem também sido muito frequentemente sentido em doentes a tomar pioglitazona em combinação com insulina. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Fracturas ósseas têm sido frequentemente comunicadas (1 a 10 doentes em 100) em mulheres que tomam pioglitazona. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Visão turva devido a um inchaço (ou líquido) na parte de trás do olho (frequência desconhecida) também tem sido comunicada em doentes a tomar pioglitazona. Se tiver este sintoma pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível. Igualmente, se já apresentar visão turva e o sintoma se agravar, informe o seu médico assim que possível.

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns doentes que tomaram pioglitazona são:

frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 100)

- infecção respiratória
- perturbações da visão
- aumento de peso
- entorpecimento (adormecimento dos membros)

pouco frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 1000)

- inflamação dos seios paranasais (sinusite)
- dificuldade em dormir (insónia)

desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- aumento das enzimas do fígado

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns dos doentes que tomaram pioglitazona com outros antidiabéticos orais são:

muito frequentes (afecta mais do que 1 doente em 10)

- diminuição do açúcar no sangue (hipoglicemia)

frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 100)

- dor de cabeça
- tonturas
- dor nas articulações
- impotência
- dor nas costas
- dificuldade em respirar
- uma redução pequena na contagem dos glóbulos vermelhos
- flatulência

pouco frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 1000)

- açúcar na urina, proteínas na urina
- aumento das enzimas
- vertigens
- sudção
- fadiga
- aumento do apetite

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O SEPIOGLIN

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize o Sepioglin após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Sepioglin

- A substância activa é a pioglitazona. Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose, carmelose cálcica e estearato de magnésio.

Qual o aspecto de O Sepioglin e conteúdo da embalagem

O Sepioglin 30 mg são comprimidos redondos, planos, de cor branca com uma ranhura numa face, marcados com “30” na outra face e com um diâmetro de aproximadamente 7,0 mm. Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister de PA/alumínio/PVC/alumínio com 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grécia

Fabricante

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grécia

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Sepioglin 45 mg comprimidos

Pioglitazona

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o Sepioglin e para que é utilizado
2. Antes de tomar o Sepioglin
3. Como tomar o Sepioglin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Sepioglin
6. Outras informações

1. O QUE É O SEPIOGLIN E PARA QUE É UTILIZADO

Sepioglin contém pioglitazona. É um medicamento anti-diabético usado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não-insulino dependente), quando a metformina não é adequada ou não funcionou correctamente. Esta é a diabetes que se desenvolve normalmente na fase adulta.

Sepioglin ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando sofrer de diabetes tipo 2, ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz. O seu médico irá verificar se Sepioglin está a ter efeito três a seis meses após ter começado a tomá-lo.

Sepioglin pode ser utilizado isoladamente em doentes sem capacidade para tomarem metformina e nos quais o tratamento com dieta e o exercício não conseguiram controlar o nível de açúcar no sangue ou pode ser adicionado a outras terapêuticas (como metformina, sulfonilureia ou insulina) que não conseguiram assegurar um controlo suficiente do nível de açúcar no sangue.

2. ANTES DE TOMAR O SEPIOGLIN

Não tome o Sepioglin

- se tem alergia (hipersensibilidade) à pioglitazona ou a qualquer outro componente do Sepioglin.
- se tiver insuficiência cardíaca ou se já tiver tido insuficiência cardíaca.
- se tiver doença no fígado.
- se já tiver tido cetoacidose diabética (complicação da diabetes que provoca uma rápida perda de peso, náuseas e vômitos).
- se tiver ou já tiver tido cancro da bexiga.
- se tiver sangue na urina que o seu médico não tenha verificado.

Tome especial cuidado com o Sepioglin

Antes de começar a tomar este medicamento o seu médico deverá ser informado

- se retém água (retenção de líquidos) ou se tem insuficiência cardíaca, em particular se tiver mais de 75 anos.
- se tiver um tipo especial de doença ocular provocada pela diabetes chamado edema macular (edema na parte posterior do olho).

- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular enquanto toma o Sepioglin. Se esta situação se aplica a si, utilize contracepção adequada para evitar uma gravidez não planeada.
- se tiver algum problema de fígado ou coração. Antes de tomar o Sepioglin deverá realizar análises do sangue para saber se o seu fígado está a funcionar bem e esta análise deve ser realizada periodicamente. Alguns doentes com longa história de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca ou que já tiveram um acidente vascular que foram tratados com o Sepioglin e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, um aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).

Se toma o Sepioglin com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar do sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicémia).

Poderá também ter menos número de glóbulos vermelhos (anemia).

Fracturas ósseas

Verificou-se um maior número de fracturas ósseas nas mulheres (mas não nos homens) a tomar pioglitazona). O seu médico terá isto em atenção quando tratar da sua diabetes.

Crianças

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

Ao tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Habitualmente pode continuar a tomar outros medicamentos enquanto estiver a fazer tratamento com o Sepioglin. Contudo, alguns medicamentos poderão interferir com a quantidade de açúcar no sangue:

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratamento da tuberculose e de outras infecções)

Avise o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar um destes medicamentos. O seu açúcar no sangue deve ser verificado, e a dose do Sepioglin pode ter que ser alterada.

Ao tomar o Sepioglin com alimentos e bebidas

Pode tomar os comprimidos durante ou após as refeições. Deve engolir os comprimidos com um copo de água.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico:

- se esta, poderá estar ou se pensa ficar grávida.
- se está amamentar ou se pensa amamentar o seu bebé

O seu médico irá aconselhá-la a deixar de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A pioglitazona não afectará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas tenha cuidado se tiver alterações na sua visão.

Informações importantes sobre alguns componentes do Sepioglin

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns tipos de açúcar, consulte o seu médico antes de tomar os comprimidos de Sepioglin.

3. COMO TOMAR O SEPIOGLIN

Deve tomar um comprimido de 45 mg de pioglitazona uma vez por dia. Se necessário, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar uma dose diferente.

Se sentir que o efeito do Sepioglin é demasiado fraco, fale com o seu médico.

Quando o Sepioglin é tomado juntamente com outros medicamentos utilizados para o tratamento da diabetes (tais como, insulina, cloropropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida) o seu médico informá-lo-á se precisar de tomar uma dose mais pequena dos seus medicamentos.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise ao sangue periodicamente durante o tratamento com o Sepioglin. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente.

Se estiver a fazer uma dieta para diabéticos, deve continuar enquanto estiver a tomar o Sepioglin.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares: se aumentar de peso, informe o seu médico.

Se tomar mais Sepioglin do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. O seu açúcar no sangue poderá descer abaixo do nível normal. Recomenda-se por isso que tenha consigo pacotes de açúcar, rebuçados, biscoitos ou sumos de fruta para que este aumente novamente.

Caso se tenha esquecido de tomar o Sepioglin

Tente tomar o Sepioglin diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, continue normalmente a tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar o Sepioglin

O Sepioglin deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar O Sepioglin, o açúcar no seu sangue vai subir. Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, o Sepioglin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Em particular, os doentes têm sentido os seguintes efeitos secundários graves:

Insuficiência cardíaca tem sido frequentemente sentida (1 a 10 doentes em 100) em doentes a tomar pioglitazona em combinação com insulina. Os sintomas incluem uma invulgar dificuldade em respirar ou um rápido aumento de peso ou um inchaço localizado (edema). Se apresentar algum destes sintomas, especialmente se tiver mais de 65 anos, fale imediatamente com o seu médico.

Cancro da bexiga tem sido pouco frequentemente observado (1 a 10 doentes em 1000) em doentes a tomar pioglitazona. Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

Inchaço localizado (edema) tem também sido muito frequentemente sentido em doentes a tomar pioglitazona em combinação com insulina. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Fracturas ósseas têm sido frequentemente comunicadas (1 a 10 doentes em 100) em mulheres que tomam pioglitazona. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Visão turva devido a um inchaço (ou líquido) na parte de trás do olho (frequência desconhecida) também tem sido comunicada em doentes a tomar pioglitazona. Se tiver este sintoma pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível. Igualmente, se já apresentar visão turva e o sintoma se agravar, informe o seu médico assim que possível.

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns doentes que tomaram pioglitazona são:

frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 100)

- infecção respiratória
- perturbações da visão
- aumento de peso
- entorpecimento (adormecimento dos membros)

pouco frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 1000)

- inflamação dos seios paranasais (sinusite)
- dificuldade em dormir (insónia)

desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- aumento das enzimas do fígado

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns dos doentes que tomaram pioglitazona com outros antidiabéticos orais são:

muito frequentes (afecta mais do que 1 doente em 10)

- diminuição do açúcar no sangue (hipoglicemia)

frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 100)

- dor de cabeça
- tonturas
- dor nas articulações
- impotência
- dor nas costas
- dificuldade em respirar
- uma redução pequena na contagem dos glóbulos vermelhos
- flatulência

pouco frequentes (afecta 1 a 10 doentes em 1000)

- açúcar na urina, proteínas na urina
- aumento das enzimas
- vertigens
- sudção
- fadiga
- aumento do apetite

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O SEPIOGLIN

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize o Sepioglin após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Sepioglin

- A substância activa é a pioglitazona. Cada comprimido contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose, carmelose cálcica e estearato de magnésio.

Qual o aspecto do Sepioglin e conteúdo da embalagem

O Sepioglin 45 mg são comprimidos redondos, planos, de cor branca, marcados com “45” numa face e com um diâmetro de aproximadamente 8,0 mm. Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister de PA/alumínio/PVC/alumínio com 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athens, Grécia

Fabricante

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Athens, Grécia

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>