

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sepioglin 15 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipienți:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 36,866 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate rotunde, plate, albe, marcate cu „15” pe una din fețe, cu diametrul de aproximativ 5,5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pioglitazona este indicată ca tratament de a doua sau a treia intenție în diabetul zaharat tip 2, după cum este descris mai jos:

în **monoterapie**

- la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) controlați inadecvat prin dietă și exercițiu fizic, la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

ca **terapie orală dublă** în asociere cu

- metformin, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu metformin
- o sulfoniluree, numai la pacienții adulți care manifestă intoleranță la metformin sau la care metforminul este contraindicat, cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu o sulfoniluree.

ca **terapie orală triplă** în asociere cu

- metformin și o sulfoniluree, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida terapiei orale duble.

Pioglitazona este de asemenea indicată în asociere cu insulina la pacienți adulți cu diabet tip 2 la care insulina nu asigură un control glicemic suficient și la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței (vezi pct. 4.4).

Răspunsul pacienților la tratament trebuie evaluat după 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentului cu pioglitazonă (de exemplu scăderea HbA1c). Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund corespunzător la acest tratament. În contextul riscului posibil existent în cazul tratamentului îndelungat, la vizitele de rutină ulterioare medicii trebuie să analizeze dacă tratamentul și-a păstrat beneficiile (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu pioglitazonă poate fi inițiat cu doza de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută în trepte până la 45 mg o dată pe zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară modificarea dozei (vezi pct. 5.2). Medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza treptat, în special în cazul în care pioglitazona este asociată cu insulină (vezi pct. 4.4, Retenția hidrică și insuficiența cardiacă).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (*clearance* al creatininei > 4 ml/min) (vezi pct. 5.2) nu este necesară modificarea dozei. Nu sunt disponibile informații referitoare la pacienți dializați, în consecință pioglitazona nu trebuie utilizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Pioglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării pioglitazonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele de pioglitazonă se administrează oral o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Pioglitazona este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Pioglitazona poate determina retenție de hidrică, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică sau vârstnici), medicii trebuie să înceapă cu cea mai mică doză disponibilă și să crească

doza gradat. Pacienții, în special cei cu rezervă cardiacă scăzută, trebuie urmăriți pentru decelarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate sau apariția edemelor. Pioglitazona trebuie întreruptă dacă apare orice deteriorare a stării cardiace. După punerea pe piață s-au raportat cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă. Atunci când pioglitazona este utilizată în asociere cu insulina, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate și edeme. Dat fiind că insulina și pioglitazona se asociază ambele cu retenție hidrică, administrarea lor concomitentă poate crește riscul de edeme. Pioglitazona trebuie întreruptă dacă apare orice deteriorare a stării cardiace.

Un studiu de evaluare a efectelor cardiovasculare ale pioglitazonei a fost efectuat la pacienți sub 75 ani cu diabet de tip II și boală majoră macrovasculară preexistentă. Pioglitazona sau placebo au fost adăugate la medicația antidiabetică și cardiovasculară pentru până la 3,5 ani. Acest studiu a arătat o creștere a rapoartelor referitoare la insuficiența cardiacă, totuși aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu.

Vârstnici

Asocierea pioglitazonei cu insulină trebuie făcută cu precauție la vârstnici din cauza riscului crescut de insuficiență cardiacă gravă.

Având în vedere riscurile specifice vârstei (în special neoplasmul de vezică urinară, fracturile și insuficiența cardiacă), raportul dintre beneficii și riscuri trebuie evaluat cu atenție atât înainte cât și în timpul tratamentului la vârstnici.

Neoplasm de vezică urinară

Într-o analiză a unui grup de studii clinice randomizate (o meta-analiză) s-au raportat mai multe cazuri de neoplasm de vezică urinară (19 cazuri din cei 12506 pacienți cărora li se administra pioglitazonă; 0,15%), în comparație cu grupul de control (7 cazuri din cei 10212 pacienți cărora nu li se administra pioglitazonă; 0,07%) $RR = 2,64$ (ÎI 95% 1,11-6,34, $p = 0,029$). În urma excluderii din studiu a pacienților care fuseseră tratați timp de mai puțin de un an cu medicația de studiu la momentul diagnosticării neoplasmului de vezică urinară, au rămas 7 cazuri (0,06%) în grupul cu pioglitazonă și 2 cazuri (0,02%) în grupul de control. Datele epidemiologice disponibile demonstrează existența unui risc ușor crescut de neoplasm de vezică urinară la pacienți diabetici tratați cu pioglitazonă, în mod deosebit la pacienții tratați cu dozele cele mai mari cumulativ și pe perioadele cele mai îndelungate. La tratamentul de scurtă durată nu poate fi totuși exclusă posibilitatea unui risc.

Factorii de risc pentru neoplasmul de vezică urinară trebuie evaluați înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă (factorii de risc includ vârsta, antecedente legate de statutul de fumător, expunerea la anumiți factori ocupaționali sau la chimioterapie, de exemplu ciclofosamidă sau radioterapie anterioară în zona pelviană). Orice hematurie macroscopică trebuie investigată înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă în timpul tratamentului apar hematuria macroscopică sau alte simptome cum ar fi disuria sau nevoia imperioasă de a urina.

Monitorizarea funcției hepatice

În cadrul experienței după punerea pe piață au existat rare raportări de disfuncție hepatocelulară (vezi pct. 4.8). În consecință, se recomandă monitorizarea periodică a valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice la pacienții tratați cu pioglitazonă. Înainte de instituirea terapiei cu pioglitazonă, la toți pacienții trebuie verificate valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice. Tratamentul cu pioglitazonă nu trebuie instituit la pacienții cu valori inițiale crescute ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice ($ALAT > 2,5$ ori limita superioară a normalului) sau cu orice alte semne de hepatopatie.

După instituirea tratamentului cu pioglitazonă se recomandă ca valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de evaluarea clinică. Dacă în cursul tratamentului cu pioglitazonă valorile ALAT cresc de până la 3 ori limita superioară a normalului, concentrația plasmatică a enzimelor hepatice trebuie reevaluată cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 ori limita superioară a normalului, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă pacientul dezvoltă simptome care sugerează disfuncție hepatică, ce pot include greață, vărsături, dureri abdominale, oboseală, anorexie și/sau urină hiperchrome inexplicabile, trebuie verificate valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice. Până la obținerea datelor de laborator, decizia de continuare a tratamentului cu pioglitazonă trebuie luată pe baza evaluării clinice. Dacă se constată icter, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Creșterea în greutate

În studiile clinice cu pioglitazonă au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace, în consecință greutatea trebuie atent monitorizată. O parte a tratamentului diabetului este controlul dietei. Pacienții trebuie sfătuiți să respecte strict o dietă cu control al caloriilor.

Hematologie

În cursul tratamentului cu pioglitazonă a apărut o ușoară reducere a valorii medii a hemoglobinei (4% scădere relativă) și hematocritului (4,1% scădere relativă), compatibilă cu hemodiluția. În studii controlate, comparative, ale pioglitazonei s-au observat modificări similare la pacienții tratați cu metformin (hemoglobină 3-4% și hematocrit 3,6-4,1% scăderi relative) și, în mai mică măsură, cu sulfoniluree și insulină (hemoglobină 1-2% și hematocrit 1-3,2% scăderi relative).

Hipoglicemie

Ca o consecință a sensibilității crescute la insulină, pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă sau triplă asociere cu o sulfoniluree sau în dublă asociere cu insulină pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree sau insulină poate fi necesară.

Tulburări oculare

În perioada după punerea pe piață au fost semnalate pentru tiazolidindione, inclusiv pioglitazonă, rapoarte despre apariția sau agravarea edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale. Mulți dintre acești pacienți au raportat edeme periferice concomitente. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între pioglitazonă și edemul macular, dar medicii care prescriu acest medicament trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției edemului macular dacă pacienții raportează afectări ale acuității vizuale; trebuie avută în vedere recomandarea unui consult oftalmologic corespunzător.

Altele

Într-o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator pe o perioadă de până la 3,5 ani, s-a observat o incidență crescută a fracturilor osoase la femei.

Fracturile s-au observat la 2,6% dintre femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă față de 1,7% dintre femeile tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%).

Incidența calculată a fracturilor a fost de 1,9 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu pioglitazonă și de 1,1 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu un comparator. Conform acestui

set de date, creșterea riscului observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă este de 0,8 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare.

În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, în vederea evaluării riscului cardiovascular, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturi la 100 pacient-ani) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%; 0,5 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%).

Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.

Ca o consecință a accentuării efectului insulinei, tratamentul cu pioglitazonă al pacientelor cu sindrom ovarian polichistic poate determina reluarea ovulației. La aceste paciente poate apare riscul de sarcină. Paciente trebuie să cunoască acest risc iar dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Pioglitazona trebuie utilizată cu precauție în cazul administrării concomitente de inhibitori (de exemplu gemfibrozil) sau de inductori (de exemplu rifampicină) ai citocromului P450 2C8. Trebuie urmărit îndeaproape controlul glicemiei. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de pioglitazonă în intervalul de dozaj recomandat sau modificări ale tratamentului diabetului (vezi pct. 4.5).

Comprimatele de Sepioglin conțin lactoză monohidrat și, în consecință, nu trebuie administrate la pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au arătat că pioglitazona nu are efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. Administrarea asociată a pioglitazonei cu sulfoniluree nu afectează farmacocinetica sulfonilureei. Studiile la om sugerează absența inducerii principalelor izoenzime inductibile ale citocromului P450, 1A, 2C8/9 și 3A4. Studiile *in vitro* nu au evidențiat inhibarea nici unei izoenzime a citocromului P450. Nu sunt de așteptat interacțiuni cu substanțele metabolizate de aceste enzime, de exemplu anticoncepționale orale, ciclosporină, blocante ale canalului de calciu și inhibitorii HMGCoA reductazei.

Asocierea pioglitazonei cu gemfibrozil (un inhibitor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat o creștere de 3 ori a ASC pentru pioglitazonă. Deoarece în cazul administrării concomitente de gemfibrozil există un potențial de creștere dependentă de doză a evenimentelor adverse, poate fi necesară scăderea dozei de pioglitazonă (vezi pct. 4.4). Asocierea pioglitazonei cu rifampicină (un inductor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat o scădere cu 54% a ASC pentru pioglitazonă. Atunci când se administrează concomitent cu rifampicină poate fi necesară creșterea dozei de pioglitazonă. Trebuie luată în considerare o monitorizare atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate la om pentru a se determina siguranța pioglitazonei în cursul sarcinii. În studiile cu pioglitazonă la animale s-a observat restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care apar în timpul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fetală. Relevanța la om a unui astfel de mecanism este neclară iar pioglitazona nu trebuie utilizată în cursul sarcinii.

Alăptarea

S-a demonstrat că pioglitazona este prezentă în laptele femelelor de șobolan. Nu se știe dacă pioglitazona se excretă în laptele uman. În consecință, pioglitazona nu trebuie administrată la femeile care alăptează..

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra indicilor copulației, fecundației sau fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sepioglin nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, pacienții care prezintă tulburări vizuale trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent ($> 0,5\%$) decât cu placebo și ca mai mult decât un caz izolat la pacienții care au primit pioglitazonă în studiile dublu-orb sunt enumerate mai jos sub forma clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și ca frecvență absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței și gravității.

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
Infecții și infestări					
infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
bronșită					Frecventă
sinuzită	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări hematologice și limfatice					
anemie		Frecventă			
Tulburări metabolice și de nutriție					
hipoglicemie			Mai puțin frecventă	Foarte frecventă	Frecventă
creștere în greutate			Mai puțin frecventă		

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
Tulburări ale sistemului nervos					
hipoestezie	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
cefalee		Frecventă	Mai puțin frecventă		
amețeli			Frecvente		
insomnie	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări oculare					
tulburare a vederii ¹	Frecventă	Frecventă	Mai puțin frecventă		
edem macular ²	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare					
vertij			Mai puțin frecventă		
Tulburări cardiace					
insuficiență cardiacă ³					Frecventă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)					
neoplasm de vezică urinară	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					
dispnee					Frecventă
Tulburări gastrointestinale					
flatulență		Mai puțin frecventă	Frecventă		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
transpirații			Mai puțin frecventă		

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					
fractură osoasă ⁴	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
artralгии		Frecvente		Frecvente	Frecvente
Lombalgie					Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare					
hematurie		Frecventă			
glicozurie			Mai puțin frecventă		
proteinurie			Mai puțin frecventă		
Tulburări ale aparatului genital și sânului					
disfuncție erectilă		Frecventă			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
edem					Foarte frecventă
Fatigabilitate			Mai puțin frecventă		
Investigații diagnostice					
creștere în greutate ⁵	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
creșterea creatin-fosfokinazei sanguine				Frecventă	
creștere a valorilor concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei			Mai puțin frecventă		
creștere a valorilor alaninamino-transferazei ⁶	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută

¹ Tulburările vizuale au fost raportate în principal la începutul tratamentului, sunt legate de modificările valorilor glicemiei și apar ca urmare a afectării temporare a turbidității și a indicelui de refracție al cristalinului, așa cum se constată și cu alte medicamente hipoglicemiante.

² În studiile clinice controlate s-au raportat edeme la 6-9% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă timp de un an. Ratele de apariție a edemelor în grupurile de comparație (sulfoniluree, metformin) au fost de 2-5%. Edemele au fost în general ușoare până la moderate și de obicei nu au necesitat întreruperea tratamentului.

³ În studiile clinice controlate incidența raportărilor de insuficiență cardiacă sub tratament cu pioglitazonă a fost aceeași ca în grupurile de tratament cu placebo, metformin și sulfoniluree, dar a fost crescută în cazul asocierii cu insulina. Într-un studiu de evaluare a efectelor la pacienți cu boală majoră macrovasculară preexistentă, incidența insuficienței cardiace grave a fost cu 1,6% mai mare cu pioglitazonă decât cu placebo atunci când pioglitazona a fost adăugată la terapie ce includea insulina. Totuși, aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu. În cadrul utilizării după punerea pe piață a pioglitazonei insuficiența cardiacă a fost raportată rar, dar mai frecvent atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienți cu un istoric de insuficiență cardiacă.

⁴ S-a efectuat o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate cu un comparator, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator, pe o perioadă de până la 3,5 ani. S-a observat o frecvență mai mare a fracturilor la femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă (2,6%) față de comparator (1,7%). Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%).

În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, în vederea evaluării riscului cardiovascular, 44/870 (5,1%) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%) dintre pacientele tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%).

⁵ În studiile controlate cu comparator activ, creșterea medie în greutate în cazul pioglitazonei administrată în monoterapie a fost 2 - 3 kg pe parcursul unui an. Aceasta a fost similară cu cea observată în cadrul unui grup comparator activ cu sulfoniluree. În studiile cu asocieri medicamentoase, pioglitazona în asociere cu metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,5 kg pe parcursul unui an, iar în asociere cu sulfoniluree creșterea a fost de 2,8 kg. În grupurile de comparație asocierea sulfonilureei la metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,3 kg iar asocierea metforminului la sulfoniluree a determinat o scădere medie a greutatei de 1,0 kg.

⁶ În studiile clinice cu pioglitazonă incidența creșterii valorilor concentrației plasmatice a ALAT mai mare de trei ori decât limita superioară a normalului a fost egală cu incidența în grupul placebo dar mai mică decât cea observată în grupurile de comparație cu sulfoniluree sau metformin. Valorile medii ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice au scăzut sub tratamentul cu pioglitazonă. În experiența de după punerea pe piață a medicamentului au apărut cazuri rare de creșteri ale valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară. Cu toate că, în cazuri foarte rare, s-a raportat decesul, nu a fost stabilită o relație cauzală.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice, pacienții au luat pioglitazonă în doză mai mare decât cea mai mare doză recomandată, de 45 mg/zi. Doza maximă raportată, de 120 mg/zi timp de patru zile, apoi 180 mg/zi timp de șapte zile, nu s-a asociat cu nici un simptom.

În asociere cu sulfoniluree sau cu insulină poate să survină hipoglicemie. În caz de supradozaj trebuie instituite măsuri simptomatice și suportive generale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, medicamente hipoglicemizante, exclusiv insulină; cod ATC: A10BG03.

Efectele pioglitazonei pot fi mediate de reducerea rezistenței la insulină. Pioglitazona pare să acționeze prin activarea unor receptori nucleari specifici (receptorul gama activat de proliferatorul peroxizomilor), ducând la creșterea sensibilității la insulină a celulelor hepatice, adipocitelor și celulelor musculare striate la animale. S-a arătat că tratamentul cu pioglitazonă reduce producția hepatică de glucoză și crește consumul periferic de glucoză în cazul rezistenței la insulină.

Controlul glicemic în condiții de repaus alimentar și postprandial la pacienții cu diabet zaharat tip 2 se îmbunătățește. Controlul glicemic îmbunătățit se asociază cu reducerea concentrațiilor plasmatice ale insulinei atât în condiții de repaus alimentar cât și postprandial. Un studiu clinic cu pioglitazonă versus gliclazidă în monoterapie a fost extins la doi ani pentru a evalua timpul până la eșecul tratamentului (definit prin valori ale $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ după primele șase luni de tratament). Analiza Kaplan-Meier a evidențiat un timp mai scurt până la eșecul tratamentului la pacienții tratați cu gliclazidă în comparație cu pioglitazonă. La doi ani, controlul glicemic (definit prin valori ale $HbA_{1c} < 8,0\%$) s-a menținut la 69% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă, în comparație cu 50% dintre cei tratați cu gliclazidă. Într-un studiu cu durată de doi ani, cu terapie asociată, comparând pioglitazona cu gliclazida atunci când a fost adăugată la metformin, controlul glicemic, măsurat ca modificarea medie a HbA_{1c} față de valoarea inițială, a fost similar în cele două grupuri de tratament după un an. Rata deteriorării HbA_{1c} în cel de-al doilea an a fost mai mică cu pioglitazonă decât cu gliclazidă.

Într-un studiu controlat cu placebo, pacienți cu control glicemic neadecvat chiar după o perioadă de trei luni de optimizare a dozei de insulină au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo pentru 12 luni. Pacienții cărora li s-a administrat pioglitazonă au avut o scădere medie a HbA_{1c} de 0,45% față de cei care au continuat tratamentul cu insulină în monoterapie și o scădere a dozei de insulină în cadrul grupului tratat cu pioglitazonă.

Analiza HOMA arată că pioglitazona îmbunătățește funcția celulelor beta, pe lângă creșterea sensibilității la insulină. Studii clinice cu durată de doi ani au arătat menținerea acestui efect.

În studiile clinice de un an, pioglitazona s-a asociat constant cu o reducere semnificativă statistic a raportului albumină/creatinină în comparație cu raportul inițial.

Efectul pioglitazonei (45 mg în monoterapie vs. placebo) a fost studiat într-un studiu restrâns cu durată de 18 săptămâni la pacienți cu diabet tip 2. Pioglitazona s-a asociat cu creștere semnificativă în greutate. Țesutul adipos la nivel visceral s-a redus semnificativ, constatându-se în același timp o creștere a masei țesutului adipos extraabdominal. Modificări similare ale distribuției țesutului adipos în organism s-au însoțit de creșterea sensibilității la insulină. În majoritatea studiilor clinice s-a observat, în comparație cu placebo, reducerea concentrației trigliceridelor plasmatice totale și a acizilor grași liberi și creșterea valorilor concentrației plasmatice a colesterolului HDL, cu creșteri mici, fără semnificație clinică, ale valorilor colesterolului LDL. În studiile clinice cu durată până la doi ani, pioglitazona a redus valorile concentrației trigliceridelor plasmatice totale și acizilor grași liberi și a crescut valorile concentrației plasmatice a colesterolului HDL în comparație cu placebo, metforminul sau gliclazida. Pioglitazona nu a produs creșteri semnificative statistic ale valorilor concentrației plasmatice a colesterolului LDL în comparație cu placebo, în timp ce cu metformin și gliclazidă s-au observat reduceri. Într-un studiu de 20 săptămâni, pe lângă reducerea valorilor concentrației plasmatice a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, pioglitazona a redus hipertrigliceridemia postprandială printr-un efect atât asupra trigliceridelor absorbite, cât și asupra celor sintetizate hepatic. Aceste efecte au fost independente de efectele pioglitazonei asupra glicemiei și au fost semnificativ diferite statistic de glibenclamidă.

În studiul PROactive, un studiu al efectelor cardiovasculare, 5238 pacienți cu diabet tip 2 și boală majoră macrovasculară preexistentă au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo ca supliment al medicației existente antidiabetice și cardiovasculare pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 62 ani; durata medie a bolii diabetice a fost 9,5 ani. Aproximativ o treime din pacienți urmau tratament cu insulină în asociere cu metformin și/sau o sulfoniluree. Pentru a fi eligibili pacienții trebuiau să fi avut una sau mai multe din următoarele: infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenție cardiacă percutanată sau bypass arterial coronarian cu implant, sindrom coronarian acut, boală arterială coronariană sau boală arterială obstructivă periferică. Aproape jumătate dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și aproximativ 20% au avut un accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au avut cel puțin două dintre criteriile de istoric cardiovascular necesare intrării în studiu. Aproape toți subiecții (95%) urmau tratament cu medicamente cardiovasculare (beta-blocante, inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II, blocanți ai canalelor de calciu, nitrați, diuretice, acid acetilsalicilic, statine, fibrati).

Deși studiul a eșuat în demonstrarea obiectivului primar, reprezentat de o combinație a mortalităților de orice cauză, infarct miocardic non-lethal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, amputație majoră de membru inferior, revascularizare coronariană și revascularizare a membrului inferior, rezultatele sugerează că nu există motive de îngrijorare la nivel cardiovascular privind administrarea pe termen lung a pioglitazonei. Totuși, incidența edemelor, a creșterii în greutate și a insuficienței cardiace au fost crescute. Nu a fost observată o creștere a mortalității datorate insuficienței cardiace.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pioglitazonă la toate subgrupurile de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După administrarea orală pioglitazonă este absorbită rapid iar concentrațiile plasmatice maxime ale pioglitazonei nemodificate se realizează de obicei la 2 ore după administrare. Pentru doze între 2-60 mg s-au observat creșteri proporționale ale concentrației plasmatice. Concentrația la starea de echilibru se realizează după 4-7 zile de administrare. Administrarea repetată nu duce la acumularea compusului sau a metabolizilor săi. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 80%.

Distribuția

Volumul de distribuție estimat la om este 0,25 l/kg.

Pioglitazonă și toți metabolizii ei se leagă extensiv de proteinele plasmatice (> 99%).

Metabolizare

Pioglitazonă suferă metabolizare hepatică extensivă prin hidroxilarea grupărilor metil alifatică. Aceasta se realizează predominant de către izoenzima 2C8 a citocromului P450 cu toate că și alte izoforme pot fi implicate într-o măsură mai mică. Trei din cei șase metabolizi identificați sunt activi. (M-II, M-III și M-IV). Atunci când se iau în considerare activitatea, concentrațiile și legarea de proteine, pioglitazonă și metabolitul M-III contribuie egal la eficacitate. Pe baza acestui fapt, contribuția la eficacitate a M-IV este aproximativ de trei ori cea a pioglitazonei, în timp ce eficacitatea relativă a lui M-II este minimă.

Studiile *in vitro* nu au adus dovezi că pioglitazona inhibă vreuna din izoenzimele citocromului P450. La om nu există inducție a principalelor izoenzime P450 inductibil: 1A, 2C8/9 și 3A4.

Studiile privind interacțiunile au arătat că pioglitazona nu are efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. Administrarea concomitentă de pioglitazonă cu gemfibrozil (un inhibitor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) sau cu rifampicină (un inductor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat creșterea, respectiv scăderea concentrației plasmatice a pioglitazonei (vezi pct. 4.5).

Eliminarea

După administrarea orală la om a pioglitazonei marcate radioactiv, marcajul s-a regăsit în principal în fecale (55%) și, în cantitate mai mică, în urină (45%). La animale, în urină sau fecale se pot detecta doar mici cantități de pioglitazonă nemodificată. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a pioglitazonei nemodificate la om este 5 până la 6 ore iar pentru totalul metaboliților activi este 16 până la 23 ore.

Vârșnici

Farmacocinetica la starea de echilibru este similară la pacienții de 65 ani sau mai mult și la subiecții tineri.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală concentrațiile plasmatice ale pioglitazonei și metaboliților ei sunt mai mici decât cele constatate la subiecții cu funcție renală normală, dar clearance-ul oral al substanței de referință este similar. Astfel, concentrația pioglitazonei libere (nelegate) este nemodificată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Concentrația plasmatică totală a pioglitazonei este nemodificată, dar cu un volum de distribuție mai mare. Astfel, clearance-ul intrinsec este redus, cuplat cu o cantitate mai mare a fracțiunii libere (nelegate) a pioglitazonei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice, după administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe au apărut constant expansiunea volumului plasmatic, cu hemodiluție, anemie și hipertrofie cardiacă excentrică, reversibilă. Suplimentar, s-a observat creșterea depunerilor și infiltrării de țesut adipos. Aceste constatări s-au observat la toate speciile, la concentrații plasmatice ≤ 4 ori expunerea clinică. În studiile cu pioglitazonă la animale a apărut restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care au loc în cursul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice ale creșterii fetale.

Pioglitazona nu a avut potențial genotoxic într-o baterie comprehensivă de teste *in vivo* și *in vitro* de evaluare a genotoxicității. La șobolanii tratați cu pioglitazonă timp de până la 2 ani a apărut incidență crescută a hiperplaziei (la masculi și femele) și a tumorilor (la masculi) epiteliului vezicii urinare.

S-a emis ipoteza că formarea și prezența calculilor urinari, urmate de iritație și hiperplazie stau la baza mecanismului de apariție a răspunsului carcinogen observat la șobolanii masculi. Un studiu cu durată de 24 de luni efectuat la șobolani masculi, privind mecanismul de apariție a tumorilor a demonstrat că administrarea pioglitazonei a determinat creșterea incidenței modificărilor hiperplazice la nivelul vezicii urinare. Acidificarea alimentației a determinat scăderea semnificativă dar nu completă a incidenței de apariție a tumorilor. Prezența microcristalelor a crescut răspunsul hiperplazic dar nu a fost considerată ca fiind cauza principală a modificărilor hiperplazice. Relevanța la om a acestor constatări efectuate la șobolanii masculi nu poate fi exclusă.

La șoarecii de ambele sexe nu a existat răspuns carcinogen. Hiperplazia epiteliului vezicii urinare nu s-a constatat la câinii sau maimuțele tratate cu pioglitazonă timp de până la 12 luni.

Într-un model animal de polipoză adenomatoasă familială (PAF), tratamentul cu două alte tiazolidindione a crescut multiplicarea tumorilor la nivelul colonului. Relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

Evaluarea riscului asupra mediului: în urma utilizării clinice a pioglitazonei nu este anticipat niciun impact asupra mediului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză calcică
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/aluminiu/PVC/aluminiu, cutii cu 14, 28, 30, 50, 56, 90 și 98 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sepioglin 30 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipienți:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 73,731 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate rotunde, plate, albe, cu o linie de rupere pe o față și marcate cu „30” pe cealaltă, cu diametrul de aproximativ 7,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pioglitazona este indicată ca tratament de a doua sau a treia intenție în diabetul zaharat tip 2, după cum este descris mai jos:

în **monoterapie**

- la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) controlați inadecvat prin dietă și exercițiu fizic, la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

ca **terapie orală dublă** în asociere cu

- metformin, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu metformin.
- o sulfoniluree, numai la pacienții adulți care manifestă intoleranță la metformin sau la care metforminul este contraindicat, cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu o sulfoniluree.

ca **terapie orală triplă** în asociere cu

- metformin și o sulfoniluree, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida terapiei orale duble.

Pioglitazona este de asemenea indicată în asociere cu insulina la pacienți adulți cu diabet tip 2 la care insulina nu asigură un control glicemic suficient și la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței (vezi pct. 4.4).

Răspunsul pacienților la tratament trebuie evaluat după 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentului cu pioglitazonă (de exemplu scăderea HbA1c). Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund corespunzător la acest tratament. În contextul riscului posibil existent în cazul tratamentului îndelungat, la vizitele de rutină ulterioare medicii trebuie să analizeze dacă tratamentul și-a păstrat beneficiile (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu pioglitazonă poate fi inițiat cu doza de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută în trepte până la 45 mg o dată pe zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară modificarea dozei (vezi pct. 5.2). Medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza treptat, în special în cazul în care pioglitazona este asociată cu insulină (vezi pct. 4.4, Retenția hidrică și insuficiența cardiacă).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (*clearance* al creatininei > 4 ml/min) (vezi pct. 5.2) nu este necesară modificarea dozei. Nu sunt disponibile informații referitoare la pacienți dializați, în consecință pioglitazona nu trebuie utilizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Pioglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării pioglitazonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele de pioglitazonă se administrează oral o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Pioglitazona este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Pioglitazona poate determina retenție de hidrică, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică sau vârstnici), medicii trebuie să înceapă cu cea mai mică doză disponibilă și să crească

doza gradat. Pacienții, în special cei cu rezervă cardiacă scăzută, trebuie urmăriți pentru decelarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate sau apariția edemelor. Pioglitazona trebuie întreruptă dacă apare orice deteriorare a stării cardiace. După punerea pe piață s-au raportat cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă. Atunci când pioglitazona este utilizată în asociere cu insulina, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate și edeme. Dat fiind că insulina și pioglitazona se asociază ambele cu retenție hidrică, administrarea lor concomitentă poate crește riscul de edeme. Pioglitazona trebuie întreruptă dacă apare orice deteriorare a stării cardiace.

Un studiu de evaluare a efectelor cardiovasculare ale pioglitazonei a fost efectuat la pacienți sub 75 ani cu diabet de tip II și boală majoră macrovasculară preexistentă. Pioglitazona sau placebo au fost adăugate la medicația antidiabetică și cardiovasculară pentru până la 3,5 ani. Acest studiu a arătat o creștere a rapoartelor referitoare la insuficiența cardiacă, totuși aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu.

Vârstnici

Asocierea pioglitazonei cu insulină trebuie făcută cu precauție la vârstnici din cauza riscului crescut de insuficiență cardiacă gravă.

Având în vedere riscurile specifice vârstei (în special neoplasmul de vezică urinară, fracturile și insuficiența cardiacă), raportul dintre beneficii și riscuri trebuie evaluat cu atenție atât înainte cât și în timpul tratamentului la vârstnici.

Neoplasm de vezică urinară

Într-o analiză a unui grup de studii clinice randomizate (o meta-analiză) s-au raportat mai multe cazuri de neoplasm de vezică urinară (19 cazuri din cei 12506 pacienți cărora li se administra pioglitazonă; 0,15%), în comparație cu grupul de control (7 cazuri din cei 10212 pacienți cărora nu li se administra pioglitazonă; 0,07%) $RR = 2,64$ (ÎI 95% 1,11-6,34, $p = 0,029$). În urma excluderii din studiu a pacienților care fuseseră tratați timp de mai puțin de un an cu medicația de studiu la momentul diagnosticării neoplasmului de vezică urinară, au rămas 7 cazuri (0,06%) în grupul cu pioglitazonă și 2 cazuri (0,02%) în grupul de control. Datele epidemiologice disponibile demonstrează existența unui risc ușor crescut de neoplasm de vezică urinară la pacienți diabetici tratați cu pioglitazonă, în mod deosebit la pacienții tratați cu dozele cele mai mari cumulativ și pe perioadele cele mai îndelungate. La tratamentul de scurtă durată nu poate fi totuși exclusă posibilitatea unui risc.

Factorii de risc pentru neoplasmul de vezică urinară trebuie evaluați înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă (factorii de risc includ vârsta, antecedente legate de statutul de fumător, expunerea la anumiți factori ocupaționali sau la chimioterapie, de exemplu ciclofosamidă sau radioterapie anterioară în zona pelviană). Orice hematurie macroscopică trebuie investigată înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă în timpul tratamentului apar hematuria macroscopică sau alte simptome cum ar fi disuria sau nevoia imperioasă de a urina.

Monitorizarea funcției hepatice

În cadrul experienței după punerea pe piață au existat rare raportări de disfuncție hepatocelulară (vezi pct. 4.8). În consecință, se recomandă monitorizarea periodică a valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice la pacienții tratați cu pioglitazonă. Înainte de instituirea terapiei cu pioglitazonă, la toți pacienții trebuie verificate valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice. Tratamentul cu pioglitazonă nu trebuie instituit la pacienții cu valori inițiale crescute ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice ($ALAT > 2,5$ ori limita superioară a normalului) sau cu orice alte semne de hepatopatie.

După instituirea tratamentului cu pioglitazonă se recomandă ca valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de evaluarea clinică. Dacă în cursul tratamentului cu pioglitazonă valorile ALAT cresc de până la 3 ori limita superioară a normalului, concentrația plasmatică a enzimelor hepatice trebuie reevaluată cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 ori limita superioară a normalului, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă pacientul dezvoltă simptome care sugerează disfuncție hepatică, ce pot include greață, vărsături, dureri abdominale, oboseală, anorexie și/sau urine hiperchrome inexplicabile, trebuie verificate valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice. Până la obținerea datelor de laborator, decizia de continuare a tratamentului cu pioglitazonă trebuie luată pe baza evaluării clinice. Dacă se constată icter, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Creșterea în greutate

În studiile clinice cu pioglitazonă au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace, în consecință greutatea trebuie atent monitorizată. O parte a tratamentului diabetului este controlul dietei. Pacienții trebuie sfătuiți să respecte strict o dietă cu control al caloriilor.

Hematologie

În cursul tratamentului cu pioglitazonă a apărut o ușoară reducere a valorii medii a hemoglobinei (4% scădere relativă) și hematocritului (4,1% scădere relativă), compatibilă cu hemodiluția. În studii controlate, comparative, ale pioglitazonei s-au observat modificări similare la pacienții tratați cu metformin (hemoglobină 3-4% și hematocrit 3,6-4,1% scăderi relative) și, în mai mică măsură, cu sulfoniluree și insulină (hemoglobină 1-2% și hematocrit 1-3,2% scăderi relative).

Hipoglicemie

Ca o consecință a sensibilității crescute la insulină, pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă sau triplă asociere cu o sulfoniluree sau în dublă asociere cu insulină pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree sau insulină poate fi necesară.

Tulburări oculare

În perioada după punerea pe piață au fost semnalate pentru tiazolidindione, inclusiv pioglitazonă, rapoarte despre apariția sau agravarea edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale. Mulți dintre acești pacienți au raportat edeme periferice concomitente. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între pioglitazonă și edemul macular, dar medicii care prescriu acest medicament trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției edemului macular dacă pacienții raportează afectări ale acuității vizuale; trebuie avută în vedere recomandarea unui consult oftalmologic corespunzător.

Altele

Într-o analiză globală a raportărilor de reacții adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator pe o perioadă de până la 3,5 ani, s-a observat o incidență crescută a fracturilor osoase la femei.

Fracturile s-au observat la 2,6% dintre femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă față de 1,7% dintre femeile tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%).

Incidența calculată a fracturilor a fost de 1,9 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu pioglitazonă și de 1,1 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu un comparator. Conform acestui

set de date, creșterea riscului observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă este de 0,8 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare.

În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, în vederea evaluării riscului cardiovascular, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturi la 100 pacient-ani) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%; 0,5 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%).

Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.

Ca o consecință a accentuării efectului insulinei, tratamentul cu pioglitazonă al pacientelor cu sindrom ovarian polichistic poate determina reluarea ovulației. La aceste paciente poate apare riscul de sarcină. Pacientele trebuie să cunoască acest risc iar dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Pioglitazona trebuie utilizată cu precauție în cazul administrării concomitente de inhibitori (de exemplu gemfibrozil) sau de inductori (de exemplu rifampicină) ai citocromului P450 2C8. Trebuie urmărit îndeaproape controlul glicemiei. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de pioglitazonă în intervalul de dozaj recomandat sau modificări ale tratamentului diabetului (vezi pct. 4.5).

Comprimatele de pioglitazonă conțin lactoză monohidrat și, în consecință, nu trebuie administrate la pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au arătat că pioglitazona nu are efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. Administrarea asociată a pioglitazonei cu sulfoniluree nu afectează farmacocinetica sulfonilureei. Studiile la om sugerează absența inducerii principalelor izoenzime inductibile ale citocromului P450, 1A, 2C8/9 și 3A4. Studiile *in vitro* nu au evidențiat inhibarea nici unei izoenzime a citocromului P450. Nu sunt de așteptat interacțiuni cu substanțele metabolizate de aceste enzime, de exemplu anticoncepționale orale, ciclosporina, blocante ale canalului de calciu și inhibitorii HMGCoA reductazei.

Asocierea pioglitazonei cu gemfibrozil (un inhibitor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat o creștere de 3 ori a ASC pentru pioglitazonă. Deoarece în cazul administrării concomitente de gemfibrozil există un potențial de creștere dependentă de doză a evenimentelor adverse, poate fi necesară scăderea dozei de pioglitazonă (vezi pct. 4.4). Asocierea pioglitazonei cu rifampicină (un inductor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat o scădere cu 54% a ASC pentru pioglitazonă. Atunci când se administrează concomitent cu rifampicină poate fi necesară creșterea dozei de pioglitazonă. Trebuie luată în considerare o monitorizare atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcinii

Nu există date adecvate la om pentru a se determina siguranța pioglitazonei în cursul sarcinii. În studiile cu pioglitazonă la animale s-a observat restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminua a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care apar în timpul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fetală. Relevanța la om a unui astfel de mecanism este neclară iar pioglitazona nu trebuie utilizată în cursul sarcinii.

Alăptării

S-a demonstrat că pioglitazona este prezentă în laptele femelelor de șobolan. Nu se știe dacă pioglitazona se excretă în laptele uman. În consecință, pioglitazona nu trebuie administrată la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra indicilor copulației, fecundației sau fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sepioglin nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, pacienții care prezintă tulburări vizuale trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent ($> 0,5\%$) decât cu placebo și ca mai mult decât un caz izolat la pacienții care au primit pioglitazonă în studiile dublu-orb sunt enumerate mai jos sub forma clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și ca frecvență absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței și gravității.

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	În asocieră				
	Mono- terapie	cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
Infecții și infestări					
infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
bronșită					Frecventă
sinuzită	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări hematologice și limfatice					
anemie		Frecventă			
Tulburări metabolice și de nutriție					
hipoglicemie			Mai puțin frecventă	Foarte frecventă	Frecventă
creștere în greutate			Mai puțin frecventă		
Tulburări ale sistemului nervos					

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
hipoestezie	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
cefalee		Frecventă	Mai puțin frecventă		
amețeli			Frecvente		
insomnie	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări oculare					
tulburare a vederii ¹	Frecventă	Frecventă	Mai puțin frecventă		
edem macular ²	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare					
vertij			Mai puțin frecventă		
Tulburări cardiace					
insuficiență cardiacă ³					Frecventă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)					
neoplasm de vezică urinară	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					
dispnee					Frecventă
Tulburări gastrointestinale					
flatulență		Mai puțin frecventă	Frecventă		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
transpirații			Mai puțin frecventă		
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv					

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
fractură osoasă ⁴	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
artralгии		Frecvente		Frecvente	Frecvente
Lombalgie					Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare					
hematurie		Frecventă			
glicozurie			Mai puțin frecventă		
proteinurie			Mai puțin frecventă		
Tulburări ale aparatului genital și sânului					
disfuncție erectilă		Frecventă			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
edem					Foarte frecventă
Fatigabilitate			Mai puțin frecventă		
Investigații diagnostice					
creștere în greutate ⁵	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
creșterea creatin- fosfokinazei sanguine				Frecventă	
creștere a valorilor concentrației plasmatică a lactat dehidrogenazei			Mai puțin frecventă		
creștere a valorilor alaninamino- transferazei ⁶	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută

¹ Tulburările vizuale au fost raportate în principal la începutul tratamentului, sunt legate de modificările valorilor glicemiei și apar ca urmare a afectării temporare a turgidității și a indicelui de refracție al cristalinului, așa cum se constată și cu alte medicamente hipoglicemiante.

² În studiile clinice controlate s-au raportat edeme la 6-9% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă timp de un an. Ratele de apariție a edemelor în grupurile de comparație (sulfoniluree, metformin) au fost de

2-5%. Edemele au fost în general ușoare până la moderate și de obicei nu au necesitat întreruperea tratamentului.

³ În studiile clinice controlate incidența raportărilor de insuficiență cardiacă sub tratament cu pioglitazonă a fost aceeași ca în grupurile de tratament cu placebo, metformin și sulfoniluree, dar a fost crescută în cazul asocierii cu insulina. Într-un studiu de evaluare a efectelor la pacienți cu boală majoră macrovasculară preexistentă, incidența insuficienței cardiace grave a fost cu 1,6% mai mare cu pioglitazonă decât cu placebo atunci când pioglitazona a fost adăugată la terapie ce includea insulina. Totuși, aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu. În cadrul utilizării după punerea pe piață a pioglitazonei insuficiența cardiacă a fost raportată rar, dar mai frecvent atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienți cu un istoric de insuficiență cardiacă.

⁴ S-a efectuat o analiză globală a raportărilor reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă, din studii clinice dublu orb, controlate cu un comparator, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator, pe o perioadă de până la 3,5 ani. S-a observat o frecvență mai mare a fracturilor la femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă (2,6%) față de comparator (1,7%). Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%).

În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, în vederea evaluării riscului cardiovascular, 44/870 (5,1%) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%) dintre pacientele tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%).

⁵ În studiile controlate cu comparator activ, creșterea medie în greutate în cazul pioglitazonei administrată în monoterapie a fost 2 - 3 kg pe parcursul unui an. Aceasta a fost similară cu cea observată în cadrul unui grup comparator activ cu sulfoniluree. În studiile cu asocieri medicamentoase, pioglitazona în asociere cu metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,5 kg pe parcursul unui an, iar în asociere cu sulfoniluree creșterea a fost de 2,8 kg. În grupurile de comparație asocierea sulfonilureei la metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,3 kg iar asocierea metforminului la sulfoniluree a determinat o scădere medie a greutății de 1,0 kg.

⁶ În studiile clinice cu pioglitazonă incidența creșterii valorilor concentrației plasmatice a ALAT mai mare de trei ori decât limita superioară a normalului a fost egală cu incidența în grupul placebo dar mai mică decât cea observată în grupurile de comparație cu sulfoniluree sau metformin. Valorile medii ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice au scăzut sub tratamentul cu pioglitazonă. În experiența de după punerea pe piață a medicamentului au apărut cazuri rare de creșteri ale valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară. Cu toate că, în cazuri foarte rare, s-a raportat decesul, nu a fost stabilită o relație cauzală.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice, pacienții au luat pioglitazonă în doză mai mare decât cea mai mare doză recomandată, de 45 mg/zi. Doza maximă raportată, de 120 mg/zi timp de patru zile, apoi 180 mg/zi timp de șapte zile, nu s-a asociat cu nici un simptom.

În asociere cu sulfoniluree sau cu insulină poate să survină hipoglicemie. În caz de supradozaj trebuie instituite măsuri simptomatice și suportive generale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, medicamente hipoglicemice, exclusiv insulină; cod ATC: A10BG03.

Efectele pioglitazonei pot fi mediate de reducerea rezistenței la insulină. Pioglitazona pare să acționeze prin activarea unor receptori nucleari specifici (receptorul gama activat de proliferatorul peroxizomilor), ducând la creșterea sensibilității la insulină a celulelor hepatice, adipocitelor și celulelor musculare striate la animale. S-a arătat că tratamentul cu pioglitazonă reduce producția hepatică de glucoză și crește consumul periferic de glucoză în cazul rezistenței la insulină.

Controlul glicemic în condiții de repaus alimentar și postprandial la pacienții cu diabet zaharat tip 2 se îmbunătățește. Controlul glicemic îmbunătățit se asociază cu reducerea concentrațiilor plasmatice ale insulinei atât în condiții de repaus alimentar cât și postprandial. Un studiu clinic cu pioglitazonă versus gliclazidă în monoterapie a fost extins la doi ani pentru a evalua timpul până la eșecul tratamentului (definit prin valori ale $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ după primele șase luni de tratament). Analiza Kaplan-Meier a evidențiat un timp mai scurt până la eșecul tratamentului la pacienții tratați cu gliclazidă în comparație cu pioglitazonă. La doi ani, controlul glicemic (definit prin valori ale $HbA_{1c} < 8,0\%$) s-a menținut la 69% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă, în comparație cu 50% dintre cei tratați cu gliclazidă. Într-un studiu cu durată de doi ani, cu terapie asociată, comparând pioglitazona cu gliclazida atunci când a fost adăugată la metformin, controlul glicemic, măsurat ca modificarea medie a HbA_{1c} față de valoarea inițială, a fost similar în cele două grupuri de tratament după un an. Rata deteriorării HbA_{1c} în cel de-al doilea an a fost mai mică cu pioglitazonă decât cu gliclazidă.

Într-un studiu controlat cu placebo, pacienți cu control glicemic neadecvat chiar după o perioadă de trei luni de optimizare a dozei de insulină au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo pentru 12 luni. Pacienții cărora li s-a administrat pioglitazonă au avut o scădere medie a HbA_{1c} de 0,45% față de cei care au continuat tratamentul cu insulină în monoterapie și o scădere a dozei de insulină în cadrul grupului tratat cu pioglitazonă.

Analiza HOMA arată că pioglitazona îmbunătățește funcția celulelor beta, pe lângă creșterea sensibilității la insulină. Studii clinice cu durată de doi ani au arătat menținerea acestui efect.

În studiile clinice de un an, pioglitazona s-a asociat constant cu o reducere semnificativă statistic a raportului albumină/creatinină în comparație cu raportul inițial.

Efectul pioglitazonei (45 mg în monoterapie vs. placebo) a fost studiat într-un studiu restrâns cu durată de 18 săptămâni la pacienți cu diabet tip 2. Pioglitazona s-a asociat cu creștere semnificativă în greutate. Testul adipos la nivel visceral s-a redus semnificativ, constatându-se în același timp o creștere a masei țesutului adipos extraabdominal. Modificări similare ale distribuției țesutului adipos în organism s-au însoțit de creșterea sensibilității la insulină. În majoritatea studiilor clinice s-a observat, în comparație cu placebo, reducerea concentrației trigliceridelor plasmatice totale și a acizilor grași liberi și creșterea valorilor concentrației plasmatice a colesterolului HDL, cu creșteri mici, fără semnificație clinică, ale valorilor colesterolului LDL. În studiile clinice cu durată până la doi ani, pioglitazona a redus valorile concentrației trigliceridelor plasmatice totale și acizilor grași liberi și a crescut valorile concentrației plasmatice a colesterolului HDL în comparație cu placebo, metforminul sau gliclazida. Pioglitazona nu a produs creșteri semnificative statistic ale valorilor concentrației plasmatice a colesterolului LDL în comparație cu placebo, în timp ce cu metformin și gliclazidă s-au observat reduceri. Într-un studiu de 20 săptămâni, pe lângă reducerea valorilor concentrației plasmatice a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, pioglitazona a redus hipertrigliceridemia postprandială printr-un efect atât asupra trigliceridelor absorbite, cât și asupra celor sintetizate hepatic. Aceste efecte au fost independente de efectele pioglitazonei asupra glicemiei și au fost semnificativ diferite statistic de glibenclamidă.

În studiul PROactive, un studiu al efectelor cardiovasculare, 5238 pacienți cu diabet tip 2 și boală majoră macrovasculară preexistentă au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo ca supliment al medicației existente antidiabetice și cardiovasculare pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 62 ani; durata medie a bolii diabetice a fost 9,5 ani. Aproximativ o treime din pacienți urmau tratament cu insulină în asociere cu metformin și/sau o sulfoniluree. Pentru a fi eligibili pacienții trebuiau să fi avut una sau mai multe din următoarele: infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenție cardiacă percutanată sau bypass arterial coronarian cu implant, sindrom coronarian acut, boală arterială coronariană sau boală arterială obstructivă periferică. Aproape jumătate dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și aproximativ 20% au avut un accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au avut cel puțin două dintre criteriile de istoric cardiovascular necesare intrării în studiu. Aproape toți subiecții (95%) urmau tratament cu medicamente cardiovasculare (beta-blocante, inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II, blocanți ai canalelor de calciu, nitrați, diuretice, acid acetilsalicilic, statine, fibrati).

Deși studiul a eșuat în demonstrarea obiectivului primar, reprezentat de o combinație a mortalităților de orice cauză, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, amputație majoră de membru inferior, revascularizare coronariană și revascularizare a membrului inferior, rezultatele sugerează că nu există motive de îngrijorare la nivel cardiovascular privind administrarea pe termen lung a pioglitazonei. Totuși, incidența edemelor, a creșterii în greutate și a insuficienței cardiace au fost crescute. Nu a fost observată o creștere a mortalității datorate insuficienței cardiace.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pioglitazonă la toate subgrupurile de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După administrarea orală pioglitazonă este absorbită rapid iar concentrațiile plasmatice maxime ale pioglitazonei nemodificate se realizează de obicei la 2 ore după administrare. Pentru doze între 2-60 mg s-au observat creșteri proporționale ale concentrației plasmatice. Concentrația la starea de echilibru se realizează după 4-7 zile de administrare. Administrarea repetată nu duce la acumularea compusului sau a metabolizilor săi. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 80%.

Distribuția

Volumul de distribuție estimat la om este 0,25 l/kg.

Pioglitazonă și toți metaboliții ei se leagă extensiv de proteinele plasmatice (> 99%).

Metabolizare

Pioglitazonă suferă metabolizare hepatică extensivă prin hidroxilarea grupărilor metil alifatică. Aceasta se realizează predominant de către izoenzima 2C8 a citocromului P450 cu toate că și alte izoforme pot fi implicate într-o măsură mai mică. Trei din cei șase metaboliți identificați sunt activi. (M-II, M-III și M-IV). Atunci când se iau în considerare activitatea, concentrațiile și legarea de proteine, pioglitazonă și metabolitul M-III contribuie egal la eficacitate. Pe baza acestui fapt, contribuția la eficacitate a M-IV este aproximativ de trei ori cea a pioglitazonei, în timp ce eficacitatea relativă a lui M-II este minimă.

Studiile *in vitro* nu au adus dovezi că pioglitazona inhibă vreuna din izoenzimele citocromului P450. La om nu există inducție a principalelor izoenzime P450 inductibil: 1A, 2C8/9 și 3A4.

Studiile privind interacțiunile au arătat că pioglitazona nu are efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. Administrarea concomitentă de pioglitazonă cu gemfibrozil (un inhibitor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) sau cu rifampicină (un inductor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat creșterea, respectiv scăderea concentrației plasmatice a pioglitazonei (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea orală la om a pioglitazonei marcate radioactiv, marcajul s-a regăsit în principal în fecale (55%) și, în cantitate mai mică, în urină (45%). La animale, în urină sau fecale se pot detecta doar mici cantități de pioglitazonă nemodificată. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a pioglitazonei nemodificate la om este 5 până la 6 ore iar pentru totalul metaboliților activi este 16 până la 23 ore.

Vârșnici

Farmacocinetica la starea de echilibru este similară la pacienții de 65 ani sau mai mult și la subiecții tineri.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală concentrațiile plasmatice ale pioglitazonei și metaboliților ei sunt mai mici decât cele constatate la subiecții cu funcție renală normală, dar clearance-ul oral al substanței de referință este similar. Astfel, concentrația pioglitazonei libere (nelegate) este nemodificată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Concentrația plasmatică totală a pioglitazonei este nemodificată, dar cu un volum de distribuție mai mare. Astfel, clearance-ul intrinsec este redus, cuplat cu o cantitate mai mare a fracțiunii libere (nelegate) a pioglitazonei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice, după administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe au apărut constant expansiunea volumului plasmatic, cu hemodiluție, anemie și hipertrofie cardiacă excentrică, reversibilă. Suplimentar, s-a observat creșterea depunerilor și infiltrării de țesut adipos. Aceste constatări s-au observat la toate speciile, la concentrații plasmatice ≤ 4 ori expunerea clinică. În studiile cu pioglitazonă la animale a apărut restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care au loc în cursul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice ale creșterii fetale.

Pioglitazona nu a avut potențial genotoxic într-o baterie comprehensivă de teste *in vivo* și *in vitro* de evaluare a genotoxicității. La șobolanii tratați cu pioglitazonă timp de până la 2 ani a apărut incidență crescută a hiperplaziei (la masculi și femele) și a tumorilor (la masculi) epiteliului vezicii urinare.

S-a emis ipoteza că formarea și prezența calculilor urinari, urmate de iritație și hiperplazie stau la baza mecanismului de apariție a răspunsului carcinogen observat la șobolanii masculi. Un studiu cu durata de 24 de luni efectuat la șobolani masculi, privind mecanismul de apariție a tumorilor a demonstrat că administrarea pioglitazonei a determinat creșterea incidenței modificărilor hiperplazice la nivelul vezicii urinare. Acidificarea alimentației a determinat scăderea semnificativă dar nu completă a incidenței de apariție a tumorilor. Prezența microcristalelor a crescut răspunsul hiperplazic dar nu a fost considerată ca fiind cauza principală a modificărilor hiperplazice. Relevanța la om a acestor constatări efectuate la șobolanii masculi nu poate fi exclusă.

La șoarecii de ambele sexe nu a existat răspuns carcinogen. Hiperplazia epiteliului vezicii urinare nu s-a constatat la câinii sau maimuțele tratate cu pioglitazonă timp de până la 12 luni.

Într-un model animal de polipoză adenomatoasă familială (PAF), tratamentul cu două alte tiazolidindione a crescut multiplicarea tumorilor la nivelul colonului. Relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

Evaluarea riscului asupra mediului: în urma utilizării clinice a pioglitazonei nu este anticipat niciun impact asupra mediului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză calcică
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/aluminiu/PVC/aluminiu, cutii cu 14, 28, 30, 50, 56, 90 și 98 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sepioglin 45 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 45 mg sub formă de clorhidrat.

Excipienți:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 110,596 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru excipienți, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate rotunde, plate, albe, marcate cu „45” pe o față, cu diametrul de aproximativ 8,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pioglitazona este indicată ca tratament de a doua sau a treia intenție în diabetul zaharat tip 2, după cum este descris mai jos:

în **monoterapie**

- la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) controlați inadecvat prin dietă și exercițiu fizic, la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

ca **terapie orală dublă** în asociere cu

- metformin, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu metformin.
- o sulfoniluree, numai la pacienții adulți care manifestă intoleranță la metformin sau la care metforminul este contraindicat, cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu o sulfoniluree.

ca **terapie orală triplă** în asociere cu

- metformin și o sulfoniluree, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida terapiei orale duble.

Pioglitazona este de asemenea indicată în asociere cu insulina la pacienți adulți cu diabet tip 2 la care insulina nu asigură un control glicemic suficient și la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței (vezi pct. 4.4).

Răspunsul pacienților la tratament trebuie evaluat după 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentului cu pioglitazonă (de exemplu scăderea HbA1c). Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund corespunzător la acest tratament. În contextul riscului posibil existent în cazul tratamentului îndelungat, la vizitele de rutină ulterioare medicii trebuie să analizeze dacă tratamentul și-a păstrat beneficiile (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu pioglitazonă poate fi inițiat cu doza de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută în trepte până la 45 mg o dată pe zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară modificarea dozei (vezi pct. 5.2). Medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza treptat, în special în cazul în care pioglitazona este asociată cu insulină (vezi pct. 4.4, Retenția hidrică și insuficiența cardiacă).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (*clearance* al creatininei > 4 ml/min) (vezi pct. 5.2) nu este necesară modificarea dozei. Nu sunt disponibile informații referitoare la pacienți dializați, în consecință pioglitazona nu trebuie utilizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Pioglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării pioglitazonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele de pioglitazonă se administrează oral o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Pioglitazona este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Pioglitazona poate determina retenție de hidrică, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică sau vârstnici), medicii trebuie să înceapă cu cea mai mică doză disponibilă și să crească

doza gradat. Pacienții, în special cei cu rezervă cardiacă scăzută, trebuie urmăriți pentru decelarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate sau apariția edemelor. Pioglitazona trebuie întreruptă dacă apare orice deteriorare a stării cardiace. După punerea pe piață s-au raportat cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă; atunci când pioglitazona este utilizată în asociere cu insulina, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate și edeme. Dat fiind că insulina și pioglitazona se asociază ambele cu retenție hidrică, administrarea lor concomitentă poate crește riscul de edeme. Pioglitazona trebuie întreruptă dacă apare orice deteriorare a stării cardiace.

Un studiu de evaluare a efectelor cardiovasculare ale pioglitazonei a fost efectuat la pacienți sub 75 ani cu diabet de tip II și boală majoră macrovasculară preexistentă. Pioglitazona sau placebo au fost adăugate la medicația antidiabetică și cardiovasculară pentru până la 3,5 ani. Acest studiu a arătat o creștere a rapoartelor referitoare la insuficiența cardiacă, totuși aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu.

Vârstnici

Asocierea pioglitazonei cu insulină trebuie făcută cu precauție la vârstnici din cauza riscului crescut de insuficiență cardiacă gravă.

Având în vedere riscurile specifice vârstei (în special neoplasmul de vezică urinară, fracturile și insuficiența cardiacă), raportul dintre beneficii și riscuri trebuie evaluat cu atenție atât înainte cât și în timpul tratamentului la vârstnici.

Neoplasm de vezică urinară

Într-o analiză a unui grup de studii clinice randomizate (o meta-analiză) s-au raportat mai multe cazuri de neoplasm de vezică urinară (19 cazuri din cei 12506 pacienți cărora li se administra pioglitazonă; 0,15%), în comparație cu grupul de control (7 cazuri din cei 10212 pacienți cărora nu li se administra pioglitazonă; 0,07%) $RR = 2,64$ (ÎI 95% 1,11-6,34, $p = 0,029$). În urma excluderii din studiu a pacienților care fuseseră tratați timp de mai puțin de un an cu medicația de studiu la momentul diagnosticării neoplasmului de vezică urinară, au rămas 7 cazuri (0,06%) în grupul cu pioglitazonă și 2 cazuri (0,02%) în grupul de control. Datele epidemiologice disponibile demonstrează existența unui risc ușor crescut de neoplasm de vezică urinară la pacienți diabetici tratați cu pioglitazonă, în mod deosebit la pacienții tratați cu dozele cele mai mari cumulativ și pe perioadele cele mai îndelungate. La tratamentul de scurtă durată nu poate fi totuși exclusă posibilitatea unui risc.

Factorii de risc pentru neoplasmul de vezică urinară trebuie evaluați înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă (factorii de risc includ vârsta, antecedente legate de statutul de fumător, expunerea la anumiți factori ocupaționali sau la chimioterapie, de exemplu ciclofosamidă sau radioterapie anterioară în zona pelviană). Orice hematurie macroscopică trebuie investigată înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă în timpul tratamentului apar hematuria macroscopică sau alte simptome cum ar fi disuria sau nevoia imperioasă de a urina.

Monitorizarea funcției hepatice

În cadrul experienței după punerea pe piață au existat rare raportări de disfuncție hepatocelulară (vezi pct. 4.8). În consecință, se recomandă monitorizarea periodică a valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice la pacienții tratați cu pioglitazonă. Înainte de instituirea terapiei cu pioglitazonă, la toți pacienții trebuie verificate valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice. Tratamentul cu pioglitazonă nu trebuie instituit la pacienții cu valori inițiale crescute ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice ($ALAT > 2,5$ ori limita superioară a normalului) sau cu orice alte semne de hepatopatie.

După instituirea tratamentului cu pioglitazonă se recomandă ca valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de evaluarea clinică. Dacă în cursul tratamentului cu pioglitazonă valorile ALAT cresc de până la 3 ori limita superioară a normalului, concentrația plasmatică a enzimelor hepatice trebuie reevaluată cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 ori limita superioară a normalului, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă pacientul dezvoltă simptome care sugerează disfuncție hepatică, ce pot include greață, vărsături, dureri abdominale, oboseală, anorexie și/sau urine hiperchrome inexplicabile, trebuie verificate valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice. Până la obținerea datelor de laborator, decizia de continuare a tratamentului cu pioglitazonă trebuie luată pe baza evaluării clinice. Dacă se constată icter, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Creșterea în greutate

În studiile clinice cu pioglitazonă au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace, în consecință greutatea trebuie atent monitorizată. O parte a tratamentului diabetului este controlul dietei. Pacienții trebuie sfătuiți să respecte strict o dietă cu control al caloriilor.

Hematologie

În cursul tratamentului cu pioglitazonă a apărut o ușoară reducere a valorii medii a hemoglobinei (4% scădere relativă) și hematocritului (4,1% scădere relativă), compatibilă cu hemodiluția. În studii controlate, comparative, ale pioglitazonei s-au observat modificări similare la pacienții tratați cu metformin (hemoglobină 3-4% și hematocrit 3,6-4,1% scăderi relative) și, în mai mică măsură, cu sulfoniluree și insulină (hemoglobină 1-2% și hematocrit 1-3,2% scăderi relative).

Hipoglicemia

Ca o consecință a sensibilității crescute la insulină, pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă sau triplă asociere cu o sulfoniluree sau în dublă asociere cu insulină pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree sau insulină poate fi necesară.

Tulburări oculare

În perioada după punerea pe piață au fost semnalate pentru tiazolidindione, inclusiv pioglitazonă, rapoarte despre apariția sau agravarea edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale. Mulți dintre acești pacienți au raportat edeme periferice concomitente. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între pioglitazonă și edemul macular, dar medicii care prescriu acest medicament trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției edemului macular dacă pacienții raportează afectări ale acuității vizuale; trebuie avută în vedere recomandarea unui consult oftalmologic corespunzător.

Altele

Într-o analiză globală a raportărilor de reacții adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator pe o perioadă de până la 3,5 ani, s-a observat o incidență crescută a fracturilor osoase la femei.

Fracturile s-au observat la 2,6% dintre femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă față de 1,7% dintre femeile tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%).

Incidența calculată a fracturilor a fost de 1,9 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu pioglitazonă și de 1,1 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu un comparator. Conform acestui

set de date, creșterea riscului observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă este de 0,8 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare.

În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, în vederea evaluării riscului cardiovascular, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturi la 100 pacient-ani) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%; 0,5 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%).

Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.

Ca o consecință a accentuării efectului insulinei, tratamentul cu pioglitazonă al pacientelor cu sindrom ovarian polichistic poate determina reluarea ovulației. La aceste paciente poate apare riscul de sarcină. Paciente trebuie să cunoască acest risc iar dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Pioglitazona trebuie utilizată cu precauție în cazul administrării concomitente de inhibitori (de exemplu gemfibrozil) sau de inductori (de exemplu rifampicină) ai citocromului P450 2C8. Trebuie urmărit îndeaproape controlul glicemiei. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de pioglitazonă în intervalul de dozaj recomandat sau modificări ale tratamentului diabetului (vezi pct. 4.5).

Comprimatele Sepioglin conțin lactoză monohidrat și, în consecință, nu trebuie administrate la pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au arătat că pioglitazona nu are efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. Administrarea asociată a pioglitazonei cu sulfoniluree nu afectează farmacocinetica sulfonilureei. Studiile la om sugerează absența inducerii principalelor izoenzime inductibile ale citocromului P450, 1A, 2C8/9 și 3A4. Studiile *in vitro* nu au evidențiat inhibarea nici unei izoenzime a citocromului P450. Nu sunt de așteptat interacțiuni cu substanțele metabolizate de aceste enzime, de exemplu anticoncepționale orale, ciclosporină, blocante ale canalului de calciu și inhibitorii HMGCoA reductazei.

Asocierea pioglitazonei cu gemfibrozil (un inhibitor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat o creștere de 3 ori a ASC pentru pioglitazonă. Deoarece în cazul administrării concomitente de gemfibrozil există un potențial de creștere dependentă de doză a evenimentelor adverse, poate fi necesară scăderea dozei de pioglitazonă (vezi pct. 4.4). Asocierea pioglitazonei cu rifampicină (un inductor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat o scădere cu 54% a ASC pentru pioglitazonă. Atunci când se administrează concomitent cu rifampicină poate fi necesară creșterea dozei de pioglitazonă. Trebuie luată în considerare o monitorizare atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate la om pentru a se determina siguranța pioglitazonei în cursul sarcinii. În studiile cu pioglitazonă la animale s-a observat restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminuaire a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care apar în timpul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fetală. Relevanța la om a unui astfel de mecanism este neclară iar pioglitazona nu trebuie utilizată în cursul sarcinii.

Alăptarea

S-a demonstrat că pioglitazona este prezentă în laptele femelelor de șobolan. Nu se știe dacă pioglitazona se excretă în laptele uman. În consecință, pioglitazona nu trebuie administrată la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra indicilor copulației, fecundației sau fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sepioglin nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, pacienții care prezintă tulburări vizuale trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent ($> 0,5\%$) decât cu placebo și ca mai mult decât un caz izolat la pacienții care au primit pioglitazonă în studiile dublu-orb sunt enumerate mai jos sub forma clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și ca frecvență absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
Infecții și infestări					
infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
bronșită					Frecventă
sinuzită	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări hematologice și limfatice					
anemie		Frecventă			
Tulburări metabolice și de nutriție					
hipoglicemie			Mai puțin frecventă	Foarte frecventă	Frecventă
creștere în greutate			Mai puțin frecventă		

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
Tulburări ale sistemului nervos					
hipoestezie	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
cefalee		Frecventă	Mai puțin frecventă		
amețeli			Frecvente		
insomnie	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări oculare					
tulburare a vederii ¹	Frecventă	Frecventă	Mai puțin frecventă		
edem macular ²	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare					
vertij			Mai puțin frecventă		
Tulburări cardiace					
insuficiență cardiacă ³					Frecventă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)					
neoplasm de vezică urinară	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					
dispnee					Frecventă
Tulburări gastrointestinale					
flatulență		Mai puțin frecventă	Frecventă		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
transpirații			Mai puțin frecventă		

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfo- niluree	cu metformin și sulfo- niluree	cu insulină
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					
fractură osoasă ⁴	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
artralгии		Frecvente		Frecvente	Frecvente
Lombalgie					Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare					
hematurie		Frecventă			
glicozurie			Mai puțin frecventă		
proteinurie			Mai puțin frecventă		
Tulburări ale aparatului genital și sânului					
disfuncție erectilă		Frecventă			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
edem					Foarte frecventă
Fatigabilitate			Mai puțin frecventă		
Investigații diagnostice					
creștere în greutate ⁵	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
creșterea creatin-fosfokinazei sanguine				Frecventă	
creștere a valorilor concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei			Mai puțin frecventă		
creștere a valorilor alaninamino-transferazei ⁶	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută

¹ Tulburările vizuale au fost raportate în principal la începutul tratamentului, sunt legate de modificările valorilor glicemiei și apar ca urmare a afectării temporare a turgidității și a indicelui de refracție al cristalinului, așa cum se constată și cu alte medicamente hipoglicemiante.

² În studiile clinice controlate s-au raportat edeme la 6-9% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă timp de un an. Ratele de apariție a edemelor în grupurile de comparație (sulfoniluree, metformin) au fost de 2-5%. Edemele au fost în general ușoare până la moderate și de obicei nu au necesitat întreruperea tratamentului.

³ În studiile clinice controlate incidența raportărilor de insuficiență cardiacă sub tratament cu pioglitazonă a fost aceeași ca în grupurile de tratament cu placebo, metformin și sulfoniluree, dar a fost crescută în cazul asocierii cu insulina. Într-un studiu de evaluare a efectelor la pacienți cu boală majoră macrovasculară preexistentă, incidența insuficienței cardiace grave a fost cu 1,6% mai mare cu pioglitazonă decât cu placebo atunci când pioglitazona a fost adăugată la terapie ce includea insulina. Totuși, aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu. În cadrul utilizării după punerea pe piață a pioglitazonei insuficiența cardiacă a fost raportată rar, dar mai frecvent atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienți cu un istoric de insuficiență cardiacă.

⁴ S-a efectuat o analiză globală a raportărilor reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă, din studii clinice dublu orb, controlate cu un comparator, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator, pe o perioadă de până la 3,5 ani. S-a observat o frecvență mai mare a fracturilor la femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă (2,6%) față de comparator (1,7%). Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%).

În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, în vederea evaluării riscului cardiovascular, 44/870 (5,1%) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%) dintre pacientele tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%).

⁵ În studiile controlate cu comparator activ, creșterea medie în greutate în cazul pioglitazonei administrată în monoterapie a fost 2 - 3 kg pe parcursul unui an. Aceasta a fost similară cu cea observată în cadrul unui grup comparator activ cu sulfoniluree. În studiile cu asocieri medicamentoase, pioglitazona în asociere cu metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,5 kg pe parcursul unui an, iar în asociere cu sulfoniluree creșterea a fost de 2,8 kg. În grupurile de comparație asocierea sulfonilureei la metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,3 kg iar asocierea metforminului la sulfoniluree a determinat o scădere medie a greutatei de 1,0 kg.

⁶ În studiile clinice cu pioglitazonă incidența creșterii valorilor concentrației plasmatice a ALAT mai mare de trei ori decât limita superioară a normalului a fost egală cu incidența în grupul placebo dar mai mică decât cea observată în grupurile de comparație cu sulfoniluree sau metformin. Valorile medii ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice au scăzut sub tratamentul cu pioglitazonă. În experiența de după punerea pe piață a medicamentului au apărut cazuri rare de creșteri ale valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară. Cu toate că, în cazuri foarte rare, s-a raportat decesul, nu a fost stabilită o relație cauzală.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice, pacienții au luat pioglitazonă în doză mai mare decât cea mai mare doză recomandată, de 45 mg/zi. Doza maximă raportată, de 120 mg/zi timp de patru zile, apoi 180 mg/zi timp de șapte zile, nu s-a asociat cu nici un simptom.

În asociere cu sulfoniluree sau cu insulină poate să survină hipoglicemie. În caz de supradozaj trebuie instituite măsuri simptomatice și suportive generale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, medicamente hipoglicemice, exclusiv insulină; cod ATC: A10BG03.

Efectele pioglitazonei pot fi mediate de reducerea rezistenței la insulină. Pioglitazona pare să acționeze prin activarea unor receptori nucleari specifici (receptorul gama activat de proliferatorul peroxizomilor), ducând la creșterea sensibilității la insulină a celulelor hepatice, adipocitelor și celulelor musculare striate la animale. S-a arătat că tratamentul cu pioglitazonă reduce producția hepatică de glucoză și crește consumul periferic de glucoză în cazul rezistenței la insulină.

Controlul glicemic în condiții de repaus alimentar și postprandial la pacienții cu diabet zaharat tip 2 se îmbunătățește. Controlul glicemic îmbunătățit se asociază cu reducerea concentrațiilor plasmatice ale insulinei atât în condiții de repaus alimentar cât și postprandial. Un studiu clinic cu pioglitazonă versus gliclazidă în monoterapie a fost extins la doi ani pentru a evalua timpul până la eșecul tratamentului (definit prin valori ale $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ după primele șase luni de tratament). Analiza Kaplan-Meier a evidențiat un timp mai scurt până la eșecul tratamentului la pacienții tratați cu gliclazidă în comparație cu pioglitazonă. La doi ani, controlul glicemic (definit prin valori ale $HbA_{1c} < 8,0\%$) s-a menținut la 69% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă, în comparație cu 50% dintre cei tratați cu gliclazidă. Într-un studiu cu durată de doi ani, cu terapie asociată, comparând pioglitazona cu gliclazida atunci când a fost adăugată la metformin, controlul glicemic, măsurat ca modificarea medie a HbA_{1c} față de valoarea inițială, a fost similar în cele două grupuri de tratament după un an. Rata deteriorării HbA_{1c} în cel de-al doilea an a fost mai mică cu pioglitazonă decât cu gliclazidă.

Într-un studiu controlat cu placebo, pacienți cu control glicemic neadecvat chiar după o perioadă de trei luni de optimizare a dozei de insulină au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo pentru 12 luni. Pacienții cărora li s-a administrat pioglitazonă au avut o scădere medie a HbA_{1c} de 0,45% față de cei care au continuat tratamentul cu insulină în monoterapie și o scădere a dozei de insulină în cadrul grupului tratat cu pioglitazonă.

Analiza HOMA arată că pioglitazona îmbunătățește funcția celulelor beta, pe lângă creșterea sensibilității la insulină. Studii clinice cu durată de doi ani au arătat menținerea acestui efect.

În studiile clinice de un an, pioglitazona s-a asociat constant cu o reducere semnificativă statistic a raportului albumină/creatinină în comparație cu raportul inițial.

Efectul pioglitazonei (45 mg în monoterapie vs. placebo) a fost studiat într-un studiu restrâns cu durată de 18 săptămâni la pacienți cu diabet tip 2. Pioglitazona s-a asociat cu creștere semnificativă în greutate. Testul adipos la nivel visceral s-a redus semnificativ, constatându-se în același timp o creștere a masei țesutului adipos extraabdominal. Modificări similare ale distribuției țesutului adipos în organism s-au însoțit de creșterea sensibilității la insulină. În majoritatea studiilor clinice s-a observat, în comparație cu placebo, reducerea concentrației trigliceridelor plasmatice totale și a acizilor grași liberi și creșterea valorilor concentrației plasmatice a colesterolului HDL, cu creșteri mici, fără semnificație clinică, ale valorilor colesterolului LDL. În studiile clinice cu durată până la doi ani, pioglitazona a redus valorile concentrației trigliceridelor plasmatice totale și acizilor grași liberi și a crescut valorile concentrației plasmatice a colesterolului HDL în comparație cu placebo, metforminul sau gliclazida. Pioglitazona nu a produs creșteri semnificative statistic ale valorilor concentrației plasmatice a colesterolului LDL în comparație cu placebo, în timp ce cu metformin și gliclazidă s-au observat reduceri. Într-un studiu de 20 săptămâni, pe lângă reducerea valorilor concentrației plasmatice a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, pioglitazona a redus hipertrigliceridemia postprandială printr-un efect atât asupra trigliceridelor absorbite, cât și asupra celor sintetizate hepatic. Aceste efecte au fost independente de efectele pioglitazonei asupra glicemiei și au fost semnificativ diferite statistic de glibenclamidă.

În studiul PROactive, un studiu al efectelor cardiovasculare, 5238 pacienți cu diabet tip 2 și boală majoră macrovasculară preexistentă au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo ca supliment al medicației existente antidiabetice și cardiovasculare pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 62 ani; durata medie a bolii diabetice a fost 9,5 ani. Aproximativ o treime din pacienți urmau tratament cu insulină în asociere cu metformin și/sau o sulfoniluree. Pentru a fi eligibili pacienții trebuiau să fi avut una sau mai multe din următoarele: infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenție cardiacă percutanată sau bypass arterial coronarian cu implant, sindrom coronarian acut, boală arterială coronariană sau boală arterială obstructivă periferică. Aproape jumătate dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și aproximativ 20% au avut un accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au avut cel puțin două dintre criteriile de istoric cardiovascular necesare intrării în studiu. Aproape toți subiecții (95%) urmau tratament cu medicamente cardiovasculare (beta-blocante, inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II, blocanți ai canalelor de calciu, nitrați, diuretice, acid acetilsalicilic, statine, fibrati).

Deși studiul a eșuat în demonstrarea obiectivului primar, reprezentat de o combinație a mortalităților de orice cauză, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, amputație majoră de membru inferior, revascularizare coronariană și revascularizare a membrului inferior, rezultatele sugerează că nu există motive de îngrijorare la nivel cardiovascular privind administrarea pe termen lung a pioglitazonei. Totuși, incidența edemelor, a creșterii în greutate și a insuficienței cardiace au fost crescute. Nu a fost observată o creștere a mortalității datorate insuficienței cardiace.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pioglitazonă la toate subgrupurile de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După administrarea orală pioglitazonă este absorbită rapid iar concentrațiile plasmatice maxime ale pioglitazonei nemodificate se realizează de obicei la 2 ore după administrare. Pentru doze între 2-60 mg s-au observat creșteri proporționale ale concentrației plasmatice. Concentrația la starea de echilibru se realizează după 4-7 zile de administrare. Administrarea repetată nu duce la acumularea compusului sau a metabolizilor săi. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 80%.

Distribuția

Volumul de distribuție estimat la om este 0,25 l/kg.

Pioglitazonă și toți metaboliții ei se leagă extensiv de proteinele plasmatice (>99 %).

Metabolizare

Pioglitazonă suferă metabolizare hepatică extensivă prin hidroxilarea grupărilor metil alifatică. Aceasta se realizează predominant de către izoenzima 2C8 a citocromului P450 cu toate că și alte izoforme pot fi implicate într-o măsură mai mică. Trei din cei șase metaboliți identificați sunt activi. (M-II, M-III și M-IV). Atunci când se iau în considerare activitatea, concentrațiile și legarea de proteine, pioglitazonă și metabolitul M-III contribuie egal la eficacitate. Pe baza acestui fapt, contribuția la eficacitate a M-IV este aproximativ de trei ori cea a pioglitazonei, în timp ce eficacitatea relativă a lui M-II este minimă.

Studiile *in vitro* nu au adus dovezi că pioglitazona inhibă vreuna din izoenzimele citocromului P450. La om nu există inducție a principalelor izoenzime P450 inductibil: 1A, 2C8/9 și 3A4.

Studiile privind interacțiunile au arătat că pioglitazona nu are efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. Administrarea concomitentă de pioglitazonă cu gemfibrozil (un inhibitor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) sau cu rifampicină (un inductor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat creșterea, respectiv scăderea concentrației plasmatice a pioglitazonei (vezi pct. 4.5).

Eliminarea

După administrarea orală la om a pioglitazonei marcate radioactiv, marcajul s-a regăsit în principal în fecale (55%) și, în cantitate mai mică, în urină (45%). La animale, în urină sau fecale se pot detecta doar mici cantități de pioglitazonă nemodificată. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a pioglitazonei nemodificate la om este 5 până la 6 ore iar pentru totalul metaboliților activi este 16 până la 23 ore.

Vârșnici

Farmacocinetica la starea de echilibru este similară la pacienții de 65 ani sau mai mult și la subiecții tineri.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală concentrațiile plasmatice ale pioglitazonei și metaboliților ei sunt mai mici decât cele constatate la subiecții cu funcție renală normală, dar clearance-ul oral al substanței de referință este similar. Astfel, concentrația pioglitazonei libere (nelegate) este nemodificată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Concentrația plasmatică totală a pioglitazonei este nemodificată, dar cu un volum de distribuție mai mare. Astfel, clearance-ul intrinsec este redus, cuplat cu o cantitate mai mare a fracțiunii libere (nelegate) a pioglitazonei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice, după administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe au apărut constant expansiunea volumului plasmatic, cu hemodiluție, anemie și hipertrofie cardiacă excentrică, reversibilă. Suplimentar, s-a observat creșterea depunerilor și infiltrării de țesut adipos. Aceste constatări s-au observat la toate speciile, la concentrații plasmatice ≤ 4 ori expunerea clinică. În studiile cu pioglitazonă la animale a apărut restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care au loc în cursul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice ale creșterii fetale.

Pioglitazona nu a avut potențial genotoxic într-o baterie comprehensivă de teste *in vivo* și *in vitro* de evaluare a genotoxicității. La șobolanii tratați cu pioglitazonă timp de până la 2 ani a apărut incidență crescută a hiperplaziei (la masculi și femele) și a tumorilor (la masculi) epiteliului vezicii urinare.

S-a emis ipoteza că formarea și prezența calculilor urinari, urmate de iritație și hiperplazie stau la baza mecanismului de apariție a răspunsului carcinogen observat la șobolanii masculi. Un studiu cu durata de 24 de luni efectuat la șobolani masculi, privind mecanismul de apariție a tumorilor a demonstrat că administrarea pioglitazonei a determinat creșterea incidenței modificărilor hiperplazice la nivelul vezicii urinare. Acidificarea alimentației a determinat scăderea semnificativă dar nu completă a incidenței de apariție a tumorilor. Prezența microcristalelor a crescut răspunsul hiperplazic dar nu a fost considerată ca fiind cauza principală a modificărilor hiperplazice. Relevanța la om a acestor constatări efectuate la șobolanii masculi nu poate fi exclusă.

La șoarecii de ambele sexe nu a existat răspuns carcinogen. Hiperplazia epiteliului vezicii urinare nu s-a constatat la câinii sau maimuțele tratate cu pioglitazonă timp de până la 12 luni.

Într-un model animal de polipoză adenomatoasă familială (PAF), tratamentul cu două alte tiazolidindione a crescut multiplicarea tumorilor la nivelul colonului. Relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

Evaluarea riscului asupra mediului: în urma utilizării clinice a pioglitazonei nu este anticipat niciun impact asupra mediului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză calcică
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/aluminiu/PVC/aluminiu, cutii cu 14, 28, 30, 50, 56, 90 și 98 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP va depune în termen de 1 lună de la decizia Comisiei un Plan de management al riscului care va cuprinde măsuri de reducere la minimum a riscurilor, după cum este detaliat mai jos, conform celor cerute pentru medicamentul de referință.

DAPP va efectua activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, care trebuie aprobate în Planul de management al riscului (PMR) care trebuie depus și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minim a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minim a riscului)
- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente

RPAS-uri

Calendarul depunerii RPAS-urilor trebuie să urmeze calenadrul depunerii RPAS-urilor pentru medicamentul de referință.

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

DAPP va pune la dispoziție un pachet educațional destinat tuturor medicilor care se preconizează că vor prescrie/utiliza pioglitazonă. Înaintea distribuirii pachetului educațional în fiecare Stat membru, DAPP trebuie să stabilească, în acord cu autoritatea națională competentă, forma și conținutul materialului educațional și să elaboreze un plan de comunicare.

- Acest pachet educațional este destinat promovării conștientizării importantelor riscuri identificate de neoplasm de vezică urinară și de insuficiență cardiacă și a recomandărilor generale destinate optimizării raportului beneficiu/risc la nivelul pacientului.
- Pachetul educațional pentru medici trebuie să conțină: Rezumatul caracteristicilor produsului, Prospectul și un Ghid pentru medicii care prescriu medicamentul.

Ghidul pentru medicii care prescriu medicamentul trebuie să sublinieze următoarele:

- Criteriile de selecție a pacienților, incluzând faptul că pioglitazona nu trebuie utilizată ca medicament de primă intenție și subliniind necesitatea reanalizării regulate a beneficiilor tratamentului.
- Riscul de neoplasm de vezică urinară și recomandările relevante pentru reducerea la minimum a acestui risc.
- Riscul de insuficiență cardiacă și recomandările relevante pentru reducerea la minimum a acestui risc.
- Precauții la utilizarea la vârstnici, având în vedere riscurile legate de vârstă (în special neoplasmul de vezică urinară, fracturile și insuficiența cardiacă).

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sepioglin 15 mg comprimate

Pioglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
50 comprimate
56 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂLE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sepioglin 15 mg

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sepioglin 30 mg comprimate

Pioglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
50 comprimate
56 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂLE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sepioglin 30 mg

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sepioglin 45 mg comprimate

Pioglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 45 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
50 comprimate
56 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sepioglin 45 mg

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sepioglin 15 mg comprimate

Pioglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vaia S.A. (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII (PENTRU BLISTERE TIP CALENDAR)

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sepioglin 30 mg comprimate

Pioglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Vaia S.A. (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII (PENTRU BLISTERE TIP CALENDAR)

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sepioglin 45 mg comprimate

Pioglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Vaia S.A. (logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII (PENTRU BLISTERE TIP CALENDAR)

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Sepioglin 15 mg comprimate Pioglitazonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Sepioglin și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Sepioglin
3. Cum să luați Sepioglin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sepioglin
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE SEPIOGLIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Sepioglin conține pioglitazonă. Acesta este un medicament antidiabetic utilizat pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 (insulino-independent), atunci când metforminul nu este potrivit sau nu a acționat corespunzător. Acesta este diabetul care apare de obicei la vârsta adultă.

Sepioglin vă ajută la menținerea sub control a valorilor concentrației zahărului din sânge atunci când suferiți de diabet tip 2, ajutând organismul să utilizeze mai bine insulina pe care o produce. Medicul dumneavoastră va verifica dacă Sepioglin acționează corespunzător după 3 până la 6 luni de la începerea tratamentului.

Sepioglin poate fi administrat singur la pacienții care nu pot lua metformin și la care tratamentul însoțit de dietă alimentară și exercițiu fizic nu a reușit să mențină sub control concentrațiile zahărului din sânge sau poate fi adăugat la alte tratamente (cum ar fi cel cu metformin, sulfoniluree sau insulină).

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI SEPIOGLIN

Nu luați Sepioglin

- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la pioglitazonă sau la oricare dintre celelalte componente ale Sepioglin.
- dacă aveți sau ați avut în trecut de insuficiență cardiacă.
- dacă aveți o afecțiune a ficatului.
- dacă ați avut cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului zaharat care determină scăderea rapidă în greutate, greață și vărsături).
- dacă aveți sau ați avut în trecut cancer de vezică urinară.
- dacă prezentați sânge în urină iar acest semn nu a fost investigat de medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Sepioglin

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament

- dacă rețineți apă (retenție de lichide) sau dacă aveți insuficiență cardiacă, în special dacă aveți peste 75 de ani.

- dacă aveți un tip special de boală diabetică a ochiului denumită edem macular (umflare la nivelul fundului de ochi).
- dacă aveți chisturi ovariene (sindrom ovarelor polichistice). Deoarece ovulația poate reîncepe în timp ce luați Sepioglin, posibilitatea să rămâneți gravidă crește. Dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, utilizați metode contraceptive adecvate pentru a evita posibilitatea apariției unei sarcini nedorite.
- dacă aveți o problemă cu ficatul sau inima. Înaintea începerii tratamentului cu Sepioglin, veți efectua analize ale sângelui pentru a verifica funcțiile ficatului. Este posibil ca aceste analize să fie repetate la intervale de timp periodice. Unii pacienți care aveau de mult timp diabet de tip II și o boală de inimă sau istoric de accident vascular cerebral și care au fost tratați cu Sepioglin și insulină au dezvoltat insuficiență cardiacă. Spuneți medicului cât mai curând posibil dacă aveți semne de insuficiență cardiacă cum sunt scurtarea neobișnuită a respirației sau creștere rapidă în greutate sau umflături localizate (edeme).

Este mai probabil ca valorile concentrației de zahăr din sângele dumneavoastră să scadă sub valorile normale (hipoglicemie), dacă luați Sepioglin împreună cu alte medicamente antidiabetice.

De asemenea, este posibil să apară scăderea numărului de celule din sânge (anemie).

Fracturi ale oaselor

La femeile (dar nu și la bărbații) care utilizează pioglitazonă a fost observată o frecvență mai mare a fracturilor osoase. Medicul dumneavoastră va ține cont de aceasta la prescrierea tratamentului dumneavoastră pentru diabetul zaharat.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În general, puteți continua să luați alte medicamente în timpul tratamentului cu Sepioglin.

Totuși, anumite medicamente pot influența cantitatea de zahăr în sânge cu mai mare probabilitate:

- gemfibrozil (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge)
- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei și a altor infecții)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Vi se va verifica valoarea concentrației zahărului în sânge și este posibil ca doza de Sepioglin pe care o utilizați să fie modificată.

Utilizarea Sepioglin împreună cu alimente și băuturi

Puteți să vă luați comprimatele cu sau fără alimente. Comprimatele se înghit cu un pahar cu apă.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă

- sunteți, credeți că sunteți sau intenționați să rămâneți gravidă.
- alăptați sau intenționați să vă alăptați.

Medicul vă va recomanda să întrerupeți tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pioglitazona nu vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar trebuie să aveți grijă în cazul în care prezentați tulburări de vedere.

Informații importante privind unele componente ale Sepioglin

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Dacă vi s-a spus de către medic că aveți intoleranță la unele zaharuri, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sepioglin.

3. CUM SĂ LUAȚI SEPIOGLIN

Trebuie să luați un comprimat de 15 mg de pioglitazonă, o dată pe zi. Dacă este nevoie, medicul vă va spune să luați o altă doză.

Dacă aveți impresia că efectul Sepioglin este prea slab, discutați cu medicul dumneavoastră.

Când Sepioglin se ia în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului (cum ar fi insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida), medicul vă va spune dacă este necesar să luați o doză mai mică din acestea.

În cursul tratamentului cu Sepioglin medicul vă va cere să faceți periodic analize ale sângelui. Acestea sunt necesare pentru a verifica dacă ficatul vă funcționează normal.

Dacă țineți regim alimentar specific pentru diabet, trebuie să continuați regimul când luați Sepioglin .

Trebuie să vă controlați greutatea la intervale regulate; informați medicul dumneavoastră dacă creșteți în greutate.

Dacă luați mai mult Sepioglin decât trebuie

Dacă luați accidental prea multe comprimate sau dacă altcineva sau un copil ia medicamentul dumneavoastră, anunțați imediat medicul sau farmacistul. Concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate să scadă sub valorile normale și poate crește prin consumul de zahăr. Se recomandă să aveți la dumneavoastră câteva cuburi de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc din fructe cu zahăr.

Dacă ați uitat să luați Sepioglin

Luați Sepioglin în fiecare zi, așa cum vi s-a prescris. Totuși, dacă ați uitat să luați o doză, continuați cu doza următoare așa cum o luați în mod normal. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul pe care l-ați uitat.

Dacă încetați să luați Sepioglin

Pentru a acționa corespunzător, Sepioglin trebuie luat în fiecare zi. Dacă încetați să luați Sepioglin, concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate crește. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Sepioglin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În mod deosebit, pacienții au prezentat următoarele reacții adverse:

A apărut frecvent insuficiență cardiacă (1 până la 10 utilizatori din 100) la pacienții care au luat pioglitazonă în combinație cu insulină. Simptomele sunt dificultăți respiratorii neobișnuit de grave, creșterea rapidă în greutate sau umflături (edeme) localizate. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, în special dacă aveți vârsta peste 65 de ani, adresați-vă medicului imediat.

Cancerul de vezică urinară a apărut mai puțin frecvent (1 până la 10 utilizatori din 1000) la pacienții care iau pioglitazonă. Semnele și simptomele acestuia includ prezența sângelui în urină, durere la urinare sau necesitatea bruscă de a urina. Dacă prezentați oricare dintre cele menționate, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Umflăturile (edeme) localizate au apărut foarte frecvent și la pacienții care iau pioglitazonă în combinație cu insulină. Dacă prezentați această reacție adversă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Au fost raportate frecvent fracturi (1 până la 10 utilizatori din 100) la pacientele care iau pioglitazonă. Dacă prezentați această reacție adversă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

S-a raportat și vedere încețoșată cauzată de umflare (sau acumularea de lichid) la nivelul fundului de ochi (frecvență necunoscută) la pacienții care iau pioglitazonă. Dacă este prima oară când aveți acest simptom, adresați-vă medicului cât mai curând posibil. De asemenea, dacă aveți deja vederea încețoșată, iar situația se înrăutățește, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Unii pacienți care au luat pioglitazonă au prezentat și alte reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- Infecție respiratorie
- Tulburări de vedere
- Creștere în greutate
- Senzație de amorțeală

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000)

- Inflamație a sinusurilor (sinuzită)
- Dificultăți la adormire (insomnie)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Creștere a valorilor enzimelor ficatului

Reacțiile adverse prezentate de unii pacienți când au utilizat pioglitazonă împreună cu alte medicamente antidiabetice sunt:

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

- Scăderea concentrației zahărului din sânge (hipoglicemie)

Reacții adverse frecvente (afectează între 1 și 10 utilizatori din 100)

- Dureri de cap
- Amețeli
- Dureri ale articulațiilor
- Impotență
- Dureri de spate
- Dificultăți la respirație
- Scădere ușoară a numărului de globule roșii din sânge
- Balonare

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000)

- Zahăr în urină, proteine în urină
- Creșterea valorilor enzimelor
- Senzație de învârtire (vertij)
- Transpirații
- Oboseală
- Creșterea poftei de mâncare

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ SEPIOGLIN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Sepioglin după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajeresau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Sepioglin

- Substanța activă este pioglitazona. Fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat).
Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, hidroxipropilceluloză, carmeloză calcică și stearat de magneziu.

Cum arată Sepioglin și conținutul ambalajului

Comprimatele Sepioglin 15 mg sunt rotunde, plate, albe marcate cu „15” pe una din fețe și cu un diametru de aproximativ 5,5 mm. Comprimatele sunt disponibile în blistere din PA/aluminiu/PVC/aluminiu, în cutii care conțin câte 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atena, Grecia

Fabricant

Specifar S.A.

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Sepioglin 30 mg comprimate Pioglitazonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Sepioglin și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Sepioglin
3. Cum să luați Sepioglin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sepioglin
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE SEPIOGLIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Sepioglin conține pioglitazonă. Acesta este un medicament antidiabetic utilizat pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 (insulino-independent), atunci când metforminul nu este potrivit sau nu a acționat corespunzător. Acesta este diabetul care apare de obicei la vârsta adultă.

Sepioglin vă ajută la menținerea sub control a valorilor concentrației zahărului din sânge atunci când suferiți de diabet tip 2, ajutând organismul să utilizeze mai bine insulina pe care o produce. Medicul dumneavoastră va verifica dacă Sepioglin acționează corespunzător după 3 până la 6 luni de la începerea tratamentului.

Sepioglin poate fi administrat singur la pacienții care nu pot lua metformin și la care tratamentul însoțit de dietă alimentară și exercițiu fizic nu a reușit să mențină sub control concentrațiile zahărului din sânge sau poate fi adăugat la alte tratamente (cum ar fi cel cu metformin, sulfoniluree sau insulină).

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI SEPIOGLIN

Nu luați Sepioglin

- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la pioglitazonă sau la oricare dintre celelalte componente ale Sepioglin.
- dacă aveți sau ați avut în trecut de insuficiență cardiacă.
- dacă aveți o afecțiune a ficatului.
- dacă ați avut cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului zaharat care determină scăderea rapidă în greutate, greață și vărsături).
- dacă aveți sau ați avut în trecut cancer de vezică urinară.
- dacă prezentați sânge în urină iar acest semn nu a fost investigat de medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Sepioglin

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament

- dacă rețineți apă (retenție de lichide) sau dacă aveți insuficiență cardiacă, în special dacă aveți peste 75 de ani.

- dacă aveți un tip special de boală diabetică a ochiului denumită edem macular (umflare la nivelul fundului de ochi).
- dacă aveți chisturi ovariene (sindrom ovarelor polichistice). Deoarece ovulația poate reîncepe în timp ce luați Sepioglin, posibilitatea să rămâneți gravidă crește. Dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, utilizați metode contraceptive adecvate pentru a evita posibilitatea apariției unei sarcini nedorite.
- dacă aveți o problemă cu ficatul sau inima. Înaintea începerii tratamentului cu Sepioglin, veți efectua analize al sângelui pentru a verifica funcțiile ficatului. Este posibil ca aceste analize să fie repetate la intervale de timp periodice. Unii pacienți care aveau de mult timp diabet de tip II și o boală de inimă sau istoric de accident vascular cerebral și care au fost tratați cu Sepioglin și insulină au dezvoltat insuficiență cardiacă. Spuneți medicului cât mai curând posibil dacă aveți semne de insuficiență cardiacă cum sunt scurtarea neobișnuită a respirației sau creștere rapidă în greutate sau umflături localizate (edeme).

Este mai probabil ca valorile concentrației de zahăr din sângele dumneavoastră să scadă sub valorile normale (hipoglicemie), dacă luați Sepioglin împreună cu alte medicamente antidiabetice.

De asemenea, este posibil să apară scăderea numărului de celule din sânge (anemie).

Fracturi ale oaselor

La femeile (dar nu și la bărbații) care utilizează pioglitazonă a fost observată o frecvență mai mare a fracturilor osoase. Medicul dumneavoastră va ține cont de aceasta la prescrierea tratamentului dumneavoastră pentru diabetul zaharat.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În general, puteți continua să luați alte medicamente în timpul tratamentului cu Sepioglin .

Totuși, anumite medicamente pot influența cantitatea de zahăr în sânge cu mai mare probabilitate:

- gemfibrozil (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge)
- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei și a altor infecții)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Vi se va verifica valoarea concentrației zahărului în sânge și este posibil ca doza de Sepioglin pe care o utilizați să fie modificată.

Utilizarea Sepioglin împreună cu alimente și băuturi

Puteți să vă luați comprimatele cu sau fără alimente. Comprimatele se înghit cu un pahar cu apă.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă

- sunteți, credeți că sunteți sau intenționați să rămâneți gravidă.
- alăptați sau intenționați să vă alăptați.

Medicul vă va recomanda să întrerupeți tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pioglitazona nu vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar trebuie să aveți grijă în cazul în care prezentați tulburări de vedere.

Informații importante privind unele componente ale Sepioglin

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Dacă vi s-a spus de către medic că aveți intoleranță la unele zaharuri, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sepioglin .

3. CUM SĂ LUAȚI SEPIOGLIN

Trebuie să luați un comprimat de 30 mg pioglitazonă, o dată pe zi. Dacă este nevoie, medicul vă va spune să luați o altă doză.

Dacă aveți impresia că efectul Sepioglin este prea slab, discutați cu medicul dumneavoastră.

Când Sepioglin se ia în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului (cum ar fi insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida), medicul vă va spune dacă este necesar să luați o doză mai mică din acestea.

În cursul tratamentului cu Sepioglin medicul vă va cere să faceți periodic analize ale sângelui. Acestea sunt necesare pentru a verifica dacă ficatul vă funcționează normal.

Dacă țineți regim alimentar specific pentru diabet, trebuie să continuați regimul când luați Sepioglin.

Trebuie să vă controlați greutatea la intervale regulate; informați medicul dumneavoastră dacă creșteți în greutate.

Dacă luați mai mult Sepioglin decât trebuie

Dacă luați accidental prea multe comprimate sau dacă altcineva sau un copil ia medicamentul dumneavoastră, anunțați imediat medicul sau farmacistul. Concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate să scadă sub valorile normale și poate crește din consumul de zahăr. Se recomandă să aveți la dumneavoastră câteva cuburi de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc din fructe cu zahăr.

Dacă ați uitat să luați Sepioglin

Luați Sepioglin în fiecare zi, așa cum vi s-a prescris. Totuși, dacă ați uitat să luați o doză, continuați cu doza următoare așa cum o luați în mod normal. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul pe care l-ați uitat.

Dacă încetați să luați Sepioglin

Pentru a acționa corespunzător, Sepioglin trebuie luat în fiecare zi. Dacă încetați să luați Sepioglin, concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate crește. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Sepioglin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În mod deosebit, pacienții au prezentat următoarele reacții adverse:

A apărut frecvent insuficiență cardiacă (1 până la 10 utilizatori din 100) la pacienții care au luat pioglitazonă în combinație cu insulină. Simptomele sunt dificultăți respiratorii neobișnuit de grave, creșterea rapidă în greutate sau umflături (edeme) localizate. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, în special dacă aveți vârsta peste 65 de ani, adresați-vă medicului imediat.

Cancerul de vezică urinară a apărut mai puțin frecvent (1 până la 10 utilizatori din 1000) la pacienții care iau pioglitazonă. Semnele și simptomele acestuia includ prezența sângelui în urină, durere la urinare sau necesitatea bruscă de a urina. Dacă prezentați oricare dintre cele menționate, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Umflăturile (edeme) localizate au apărut foarte frecvent și la pacienții care iau pioglitazonă în combinație cu insulină. Dacă prezentați această reacție adversă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Au fost raportate frecvent fracturi (1 până la 10 utilizatori din 100) la pacientele care iau pioglitazonă. Dacă prezentați această reacție adversă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

S-a raportat și vedere încețoșată cauzată de umflare (sau acumularea de lichid) la nivelul fundului de ochi (frecvență necunoscută) la pacienții care iau pioglitazonă. Dacă este prima oară când aveți acest simptom, adresați-vă medicului cât mai curând posibil. De asemenea, dacă aveți deja vederea încețoșată, iar situația se înrăutățește, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Unii pacienți care au luat pioglitazonă au prezentat și alte reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- Infecție respiratorie
- Tulburări de vedere
- Creștere în greutate
- Senzație de amorțeală

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000)

- Inflamație a sinusurilor (sinuzită)
- Dificultăți la adormire (insomnie)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Creștere a valorilor enzimelor ficatului

Reacțiile adverse prezentate de unii pacienți când au utilizat pioglitazonă împreună cu alte medicamente antidiabetice sunt:

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

- Scăderea concentrației zahărului din sânge (hipoglicemie)

Reacții adverse frecvente (afectează între 1 și 10 utilizatori din 100)

- Dureri de cap
- Amețeli
- Dureri ale articulațiilor
- Impotență
- Dureri de spate
- Dificultăți la respirație
- Scădere ușoară a numărului de globule roșii din sânge
- Balonare

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000)

- Zahăr în urină, proteine în urină
- Creșterea valorilor enzimelor
- Senzație de învârtire (vertij)
- Transpirații
- Oboseală
- Creșterea poftei de mâncare

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ SEPIOGLIN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Sepioglin după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Sepioglin

- Substanța activă din Sepioglin este pioglitazona. Fiecare comprimat conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat).
Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, hidroxipropilceluloză, carmeloză calcică și stearat de magneziu.

Cum arată Sepioglin și conținutul ambalajului

Comprimatele de Sepioglin 30 mg sunt rotunde, plate, albe, cu o linie de rupere pe o față și marcate cu „30” pe cealaltă, cu diametrul de aproximativ 7,0 mm. Comprimatele sunt disponibile în blistere de PA/aluminiu/PVC/aluminiu ambalate în cutii care conțin câte 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atena, Grecia

Fabricant

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atena, Grecia

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Sepioglin 45 mg comprimate Pioglitazonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Sepioglin și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Sepioglin
3. Cum să luați Sepioglin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sepioglin
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE SEPIOGLIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Sepioglin conține pioglitazonă. Acesta este un medicament antidiabetic utilizat pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 (insulino-independent), atunci când metforminul nu este potrivit sau nu a acționat corespunzător. Acesta este diabetul care apare de obicei la vârsta adultă.

Sepioglin vă ajută la menținerea sub control a valorilor concentrației zahărului din sânge atunci când suferiți de diabet tip 2, ajutând organismul să utilizeze mai bine insulina pe care o produce. Medicul dumneavoastră va verifica dacă Sepioglin acționează corespunzător după 3 până la 6 luni de la începerea tratamentului.

Sepioglin poate fi administrat singur la pacienții care nu pot lua metformin și la care tratamentul însoțit de dietă alimentară și exercițiu fizic nu a reușit să mențină sub control concentrațiile zahărului din sânge sau poate fi adăugat la alte tratamente (cum ar fi cel cu metformin, sulfoniluree sau insulină).

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI SEPIOGLIN

Nu luați Sepioglin

- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la pioglitazonă sau la oricare dintre celelalte componente ale Sepioglin.
- dacă aveți sau ați avut în trecut de insuficiență cardiacă.
- dacă aveți o afecțiune a ficatului.
- dacă ați avut cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului zaharat care determină scăderea rapidă în greutate, greață și vărsături).
- dacă aveți sau ați avut în trecut cancer de vezică urinară.
- dacă prezentați sânge în urină iar acest semn nu a fost investigat de medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Sepioglin

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament

- dacă rețineți apă (retenție de lichide) sau dacă aveți insuficiență cardiacă, în special dacă aveți peste 75 de ani.

- dacă aveți un tip special de boală diabetică a ochiului denumită edem macular (umflare la nivelul fundului de ochi).
- dacă aveți chisturi ovariene (sindrom ovarelor polichistice). Deoarece ovulația poate reîncepe în timp ce luați Sepioglin, posibilitatea să rămâneți gravidă crește. Dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, utilizați metode contraceptive adecvate pentru a evita posibilitatea apariției unei sarcini nedorite.
- dacă aveți o problemă cu ficatul sau inima. Înaintea începerii tratamentului cu Sepioglin, veți efectua analize ale sângelui pentru a verifica funcțiile ficatului. Este posibil ca aceste analize să fie repetate la intervale de timp periodice. Unii pacienți care aveau de mult timp diabet de tip II și o boală de inimă sau istoric de accident vascular cerebral și care au fost tratați cu Sepioglin și insulină au dezvoltat insuficiență cardiacă. Spuneți medicului cât mai curând posibil dacă aveți semne de insuficiență cardiacă cum sunt scurtarea neobișnuită a respirației sau creștere rapidă în greutate sau umflături localizate (edeme).

Este mai probabil ca valorile concentrației de zahăr din sângele dumneavoastră să scadă sub valorile normale (hipoglicemie), dacă luați Sepioglin împreună cu alte medicamente antidiabetice.

De asemenea, este posibil să apară scăderea numărului de celule din sânge (anemie).

Fracturi ale oaselor

La femeile (dar nu și la bărbații) care utilizează pioglitazonă a fost observată o frecvență mai mare a fracturilor osoase. Medicul dumneavoastră va ține cont de aceasta la prescrierea tratamentului dumneavoastră pentru diabetul zaharat.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În general, puteți continua să luați alte medicamente în timpul tratamentului cu Sepioglin.

Totuși, anumite medicamente pot influența cantitatea de zahăr în sânge cu mai mare probabilitate:

- gemfibrozil (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge)
- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei și a altor infecții)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Vi se va verifica valoarea concentrației zahărului în sânge și este posibil ca doza de Sepioglin pe care o utilizați să fie modificată.

Utilizarea Sepioglin împreună cu alimente și băuturi

Puteți să vă luați comprimatele cu sau fără alimente. Comprimatele se înghit cu un pahar cu apă.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă

- sunteți, credeți că sunteți sau intenționați să rămâneți gravidă.
- alăptați sau intenționați să vă alăptați.

Medicul vă va recomanda să întrerupeți tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pioglitazona nu vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar trebuie să aveți grijă în cazul în care prezentați tulburări de vedere.

Informații importante privind unele componente ale Sepioglin

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Dacă vi s-a spus de către medic că aveți intoleranță la unele zaharuri, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sepioglin.

3. CUM SĂ LUAȚI SEPIOGLIN

Trebuie să luați un comprimat de 45 mg pioglitazonă, o dată pe zi. Dacă este nevoie, medicul vă va spune să luați o altă doză.

Dacă aveți impresia că efectul Sepioglin este prea slab, discutați cu medicul dumneavoastră.

Când Sepioglin se ia în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului (cum ar fi insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida), medicul vă va spune dacă este necesar să luați o doză mai mică din acestea.

În cursul tratamentului cu Sepioglin medicul vă va cere să faceți periodic analize ale sângelui. Acestea sunt necesare pentru a verifica dacă ficatul vă funcționează normal.

Dacă țineți regim alimentar specific pentru diabet, trebuie să continuați regimul când luați Sepioglin.

Trebuie să vă controlați greutatea la intervale regulate; informați medicul dumneavoastră dacă creșteți în greutate.

Dacă luați mai mult Sepioglin decât trebuie

Dacă luați accidental prea multe comprimate sau dacă altcineva sau un copil ia medicamentul dumneavoastră, anunțați imediat medicul sau farmacistul. Concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate să scadă sub valorile normale și poate fi crescută prin consumul de zahăr. Se recomandă să aveți la dumneavoastră câteva cuburi de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc din fructe cu zahăr.

Dacă ați uitat să luați Sepioglin

Luați Sepioglin în fiecare zi, așa cum vi s-a prescris. Totuși, dacă ați uitat să luați o doză, continuați cu doza următoare așa cum o luați în mod normal. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul pe care l-ați uitat.

Dacă încetați să luați Sepioglin

Pentru a acționa corespunzător, Sepioglin trebuie luat în fiecare zi. Dacă încetați să luați Sepioglin, concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate crește. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Sepioglin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În mod deosebit, pacienții au prezentat următoarele reacții adverse:

A apărut frecvent insuficiență cardiacă (1 până la 10 utilizatori din 100) la pacienții care au luat pioglitazonă în combinație cu insulină. Simptomele sunt dificultăți respiratorii neobișnuit de grave, creșterea rapidă în greutate sau umflături (edeme) localizate. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, în special dacă aveți vârsta peste 65 de ani, adresați-vă medicului imediat.

Cancerul de vezică urinară a apărut mai puțin frecvent (1 până la 10 utilizatori din 1000) la pacienții care iau pioglitazonă. Semnele și simptomele acestuia includ prezența sângelui în urină, durere la urinare sau necesitatea bruscă de a urina. Dacă prezentați oricare dintre cele menționate, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Umflăturile (edeme) localizate au apărut foarte frecvent și la pacienții care iau pioglitazonă în combinație cu insulină. Dacă prezentați această reacție adversă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Au fost raportate frecvent fracturi (1 până la 10 utilizatori din 100) la pacientele care iau pioglitazonă. Dacă prezentați această reacție adversă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

S-a raportat și vedere încețoșată cauzată de umflare (sau acumularea de lichid) la nivelul fundului de ochi (frecvență necunoscută) la pacienții care iau pioglitazonă. Dacă este prima oară când aveți acest simptom, adresați-vă medicului cât mai curând posibil. De asemenea, dacă aveți deja vederea încețoșată, iar situația se înrăutățește, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Unii pacienți care au luat pioglitazonă au prezentat și alte reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- Infecție respiratorie
- Tulburări de vedere
- Creștere în greutate
- Senzație de amorțeală

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000)

- Inflamație a sinusurilor (sinuzită)
- Dificultăți la adormire (insomnie)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Creștere a valorilor enzimelor ficatului

Reacțiile adverse prezentate de unii pacienți când au utilizat pioglitazonă împreună cu alte medicamente antidiabetice sunt:

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

- Scăderea concentrației zahărului din sânge (hipoglicemie)

Reacții adverse frecvente (afectează între 1 și 10 utilizatori din 100)

- Dureri de cap
- Amețeli
- Dureri ale articulațiilor
- Impotență
- Dureri de spate
- Dificultăți la respirație
- Scădere ușoară a numărului de globule roșii din sânge
- Balonare

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000)

- Zahăr în urină, proteine în urină
- Creșterea valorilor enzimelor
- Senzație de învârtire (vertij)
- Transpirații
- Oboseală
- Creșterea poftei de mâncare

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ SEPIOGLIN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Sepioglin după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Sepioglin

- Substanța activă este pioglitazona. Fiecare comprimat conține pioglitazonă 45 mg (sub formă de clorhidrat).
Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, hidroxipropilceluloză, carmeloză calcică și stearat de magneziu.

Cum arată Sepioglin și conținutul ambalajului

Comprimatele de Sepioglin 45 mg sunt rotunde, plate, albe, marcate cu „45” pe una din fețe, cu diametrul de aproximativ 8,0 mm. Comprimatele sunt disponibile în blistere de PA/aluminiu/PVC/aluminiu ambalate în cutii care conțin câte 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atena, Grecia

Fabricant

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Atena, Grecia

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.