

**DODATEK I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

Sepioglin 15 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 36,866 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bele, okrogle, ploščate tablete z oznako „15“, odtisnjeno na eni strani, in približno 5,5-milimetrskim premerom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilna učinkovina pioglitazon je indicirana kot drugi ali tretji izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, kot je opisano spodaj:

kot **monoterapija**

- pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) nezadostno nadzorovanih z dieto in gibanjem, pri katerih je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren.

kot **dvojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- z metforminom pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije z metforminom
- s sulfonilsečnino, le pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo metformina ali je metformin pri njih kontraindiciran, z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije s sulfonilsečnino.

kot **trojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- z metforminom ali sulfonilsečnino pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub dvojnemu peroralnemu zdravljenju.

Pioglitazon je indiciran tudi za kombinacijo z insulinom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostnim nadzorom glikemije, ki se zdravijo z insulinom, za katere je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren (glejte poglavje 4.4).

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA1c). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Zdravljenje s pioglitazonom lahko začnemo s 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Odmerek lahko postopoma zvišujemo do 45 mg enkrat dnevno.

V kombinaciji z insulinom lahko ob uvedbi zdravljenja s pioglitazonom nadaljujemo z dotedanjim odmerkom insulina. Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek insulina znižati.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $> 4$  ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi pioglitazona pri bolnikih na dializi ni, zato ga pri takih bolnikih ne smemo uporabljati.

#### *Jetrna okvara*

Pioglitazona pri bolnikih z jetrno okvaro ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pioglitazona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni potrjena. Podatki niso na voljo.

### Način uporabe

Tablete, ki vsebujejo pioglitazon se jemljejo peroralno enkrat dnevno s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

## 4.3 Kontraindikacije

Pioglitazon je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov
- s srčnim popuščanjem ali srčnim popuščanjem v anamnezi (NYHA razredi od I do IV)
- z okvarjenim delovanjem jeter
- z diabetično ketoacidozo
- z rakom mehurja ali rakom mehurja v anamnezi
- z neraziskano makroskopsko hematurijo

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### *Zastajanje tekočine in srčno popuščanje*

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatsko koronarno arterijsko bolezen ali v

primeru starejših bolnikov), bi moral zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma višati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema; posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in edema, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom. Ker sta tako insulin kot pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Kardiovaskularno študijo izida s pioglitazonom so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja, vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

### *Starejši*

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z insulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

### *Rak mehurja*

O primerih raka mehurja so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15 %) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07 %) HR = 2,64 (95% IZ 1,11-6,31, P = 0,029). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze raka mehurja preiskovanemu zdravilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06 %) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02 %) v kontrolnih skupinah. Epidemiološki podatki, ki so na voljo, kažejo tudi malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, zlasti pri bolnikih, ki so zdravljeni najdlje in z najvišjimi kumulativnimi odmerki. Možnega tveganja po kratkotrajnem zdravljenju ni mogoče izključiti.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

### *Spremljanje delovanja jeter*

V postmarketinških izkušnjah so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja s pioglitazonom. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi ravni jetrnih encimov (ALT > 2,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimikoli drugimi znaki jetrne bolezni, zdravljenja s pioglitazonom ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja s pioglitazonom je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem s pioglitazonom ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT

ostanejo > 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika s pioglitazonom nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje ukiniti.

#### *Pridobivanje telesne mase*

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opažali z odmerkom povezano pridobivanje telesne mase, ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je kontrola prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko kontrolirane diete.

#### *Hematologija*

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4 % relativno znižanje) in hematokrita (4,1 % relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opažali v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3–4 % in hematokrit 3,6–4,1 % relativna znižanja) in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečnino in insulinom (hemoglobin 1–2 % in hematokrit 1–3,2 % relativna znižanja).

#### *Hipoglikemija*

Kot posledica povečane občutljivosti na insulin, so lahko bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem ali trojnem zdravljenju s sulfonilsečnino ali v dvojnem zdravljenju z insulinom, izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

#### *Očesne bolezni*

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v postmarketinških poročilih poročali o novonastalih ali poslabšanih diabetičnega makularnega edema z zmanjšanjem vidne ostrine. Mnogo teh bolnikov je poročalo o sočasnem perifernem edemu. Ni jasno, ali obstaja neposredna povezava med pioglitazonom in makularnim edemom, vendar pa morajo biti zdravniki pozorni na možnost makularnega edema, če bolnik poroča o motnjah vidne ostrine; razmisliti je treba o pregledu pri oftalmologu.

#### *Drugo*

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 s pioglitazonom in 7400 s primerjalnim zdravilom zdravljenimi bolniki, ki so se zdravili do 3,5 let, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6 % žensk, ki so jemale pioglitazon v primerjavi z 1,7 % žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlom na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolniških let uporabe.

V 3,5 letni PROactive študiji kardiovaskularnega tveganja, je 44/870 (5,1 %; 1,0 zlom na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %; 0,5 zlomov na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških,

zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

Pri dolgoročnem zdravljenju žensk s pioglitazonom je treba upoštevati tveganje za zlome.

Zaradi okrepitve delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasnem dajanju z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je treba prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Tablete zdravila Sepioglin vsebujejo laktozo monohidrat in jih zato ne smejo jemati bolniki z redkimi podedovanimi težavami intolerance za galaktozo, s pomanjkanjem Lapp laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomenljivega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenpropionona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije kateregakoli podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in inhibitorji HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja od odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila treba znižati odmerke pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) povzroči 54 % zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina treba povišati odmerke pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

Za ugotavljanje varnosti pioglitazona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov iz preskušanj pri človeku. V študijah s pioglitazonom na živalih so opazili zastoj rasti plodu. To pripisujemo delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma pri ljudeh ni jasn, pioglitazona pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

##### *Dojenje*

Pioglitazon so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko. Zato se pioglitazona doječim ženskam ne sme dajati.

## Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sepioglin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat ( $> 0,5\%$ ) kot pri placebo in več kot enkrat pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon v dvojno slepih študijah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in resnosti.

| Neželeni učinki                             | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                |                     |                                    |             |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------|-------------|
|                                             | Mono-terapija                                                        | Kombinacija    |                     |                                    |             |
|                                             |                                                                      | z metfor-minom | s sulfonil-sečninom | z metfor-minom in sulfonil-sečnino | z inzulinom |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>    |                                                                      |                |                     |                                    |             |
| okužba zgornjih dihal                       | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti             | pogosti                            | pogosti     |
| bronhitis                                   |                                                                      |                |                     |                                    | pogosti     |
| sinusitis                                   | občasni                                                              | občasni        | občasni             | občasni                            | občasni     |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> |                                                                      |                |                     |                                    |             |
| anemija                                     |                                                                      | pogosti        |                     |                                    |             |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>       |                                                                      |                |                     |                                    |             |
| hipoglikemija                               |                                                                      |                | občasni             | zelo pogosti                       | pogosti     |
| povečan apetit                              |                                                                      |                | občasni             |                                    |             |
| <b>Bolezni živčevja</b>                     |                                                                      |                |                     |                                    |             |
| hipesteziija                                | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti             | pogosti                            | pogosti     |
| glavobol                                    |                                                                      | pogosti        | občasni             |                                    |             |
| omotica                                     |                                                                      |                | pogosti             |                                    |             |
| nespečnost                                  | občasni                                                              | občasni        | občasni             | občasni                            | občasni     |

| Neželeni učinki                                                                    | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                    |                        |                                               |             |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                                                                                    | Mono-terapija                                                        | Kombinacija        |                        |                                               |             |
|                                                                                    |                                                                      | z metfor-<br>minom | s sulfonil-<br>sečnino | z metfor-<br>minom in<br>sulfonil-<br>sečnino | z inzulinom |
| <b>Očesne bolezni</b>                                                              |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| motnje vida <sup>1</sup>                                                           | pogosti                                                              | pogosti            | občasni                |                                               |             |
| makularni edem <sup>2</sup>                                                        | neznana                                                              | neznana            | neznana                | neznana                                       | neznana     |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>                               |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| vrtočlavlja                                                                        |                                                                      |                    | občasni                |                                               |             |
| <b>Srčne bolezni</b>                                                               |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| srčno popuščanje <sup>3</sup>                                                      |                                                                      |                    |                        |                                               | pogosti     |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| rak mehurja                                                                        | občasni                                                              | občasni            | občasni                | občasni                                       | občasni     |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                     |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| dispneja                                                                           |                                                                      |                    |                        |                                               | pogosti     |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                                            |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| flatulenca                                                                         |                                                                      | občasni            | pogosti                |                                               |             |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                                    |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| znojenje                                                                           |                                                                      |                    | občasni                |                                               |             |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                       |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| zlomi kosti <sup>4</sup>                                                           | pogosti                                                              | pogosti            | pogosti                | pogosti                                       | pogosti     |
| artralgija                                                                         |                                                                      | pogosti            |                        | pogosti                                       | pogosti     |

| Neželeni učinki                                         | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                |                    |                                    |              |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|------------------------------------|--------------|
|                                                         | Mono-terapija                                                        | Kombinacija    |                    |                                    |              |
|                                                         |                                                                      | z metfor-minom | s sulfonil-sečnino | z metfor-minom in sulfonil-sečnino | z inzulinom  |
| bolečine v hrbtu                                        |                                                                      |                |                    |                                    | pogosti      |
| <b>Bolezni sečil</b>                                    |                                                                      |                |                    |                                    |              |
| hematurija                                              |                                                                      | pogosti        |                    |                                    |              |
| glikozurija                                             |                                                                      |                | občasni            |                                    |              |
| proteinurija                                            |                                                                      |                | občasni            |                                    |              |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                      |                                                                      |                |                    |                                    |              |
| erektalna disfunkcija                                   |                                                                      | pogosti        |                    |                                    |              |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>  |                                                                      |                |                    |                                    |              |
| edem                                                    |                                                                      |                |                    |                                    | zelo pogosti |
| utrujenost                                              |                                                                      |                | občasni            |                                    |              |
| <b>Preiskave</b>                                        |                                                                      |                |                    |                                    |              |
| povečanje telesne mase <sup>5</sup>                     | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti            | pogosti                            | pogosti      |
| povišana vrednost keratin fosfokinaze v krvi            |                                                                      |                |                    | pogosti                            |              |
| povišana vrednost laktatne dehidrogenaze                |                                                                      |                | občasni            |                                    |              |
| povišana vrednost alanin amino-transferaze <sup>6</sup> | neznana                                                              | neznana        | neznana            | neznana                            | neznana      |

<sup>1</sup> O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot jih opazamo tudi pri zdravljenju z drugimi hipoglikemiki.

<sup>2</sup> O edemih so poročali pri 6–9 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom leto dni v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Stopnje pojavnosti edemov primerjalnih skupin (sulfonilsečnina, metformin) so bile 2–5 %. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

<sup>3</sup> V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6 % višja s pioglitazonom kot s placebom, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. Pri tržni uporabi pioglitazona so redko poročali o srčnem popuščanju, vendar bolj pogosto, ko so uporabili pioglitazon v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja.

<sup>4</sup> Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 bolnikov v skupini, zdravljeni s pioglitazonom in 7400 v skupini, zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7 %). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %). V 3,5 letni PROactive študiji je 44/870 (5,1 %) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

<sup>5</sup> V kontroliranih preskušanjih s primerjalnim zdravilom je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, dajanemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg oziroma, dodan sulfonilsečnini, za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg in dodatek metformina sulfonilsečnini povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

<sup>6</sup> V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah z metforminom ali sulfonilsečnino. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale. V postmarketinških izkušnjah so se pojavljali redki primeri povišanih vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o smrtnem izidu, vzročno razmerje ni bilo ugotovljeno.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so bolniki jemali odmere pioglitazona, ki je višji od najvišjega priporočenega odmerka 45 mg dnevno. Najvišji poročani odmerek 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni, ni bil povezan s kakršnimikoli simptomi.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali insulinom se lahko pojavi hipoglikemija. V primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi ter lajšanje simptomov.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, antidiabetiki; oznaka ATC: A10BG03.

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter

celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih. Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav  $HbA_{1c} \geq 8,0 \%$  po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot  $HbA_{1c} < 8,0 \%$ ) vztrajal pri 69 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50 % bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo  $HbA_{1c}$  od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja  $HbA_{1c}$  v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan  $HbA_{1c}$  za 0,45 %, v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in znižali odmerek insulina v skupini zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično pomembno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan s pomembnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je občutno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično pomembnimi povišanji ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično pomembnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po obroku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali premostitveno operacijo koronarnih arterij, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20 % je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95 %) so prejemale

kardiovaskularna zdravila (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrate, diuretike, acetilsalicilno kislino, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz umrljivosti iz vseh vzrokov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je opustila obveznost predložitve rezultatov študij s pioglitazonom pri vseh podskupinah pediatrične populacije z diabetesom tipa 2. Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Absorpcija*

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opažali sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80 %.

#### *Porazdelitev*

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,35 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99 %).

#### *Biotransformacija*

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidrosilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) ali z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

#### *Izločanje*

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalci zaznali predvsem v blatu (55 %) in manjšo količino v urinu (45 %). Pri živalih se lahko zazna samo majhna količina nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

## Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvirne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

### *Bolniki z jetrno okvaro*

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opažali povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opažanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah  $\leq 4$ -kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opažali zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opažali povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrh njice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejemali pioglitazon do 12 mesecev, niso opažali.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje: ob klinični uporabi pioglitazona ni pričakovati vpliva na okolje.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karmelozat  
hidroksipropilceluloza  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PA/aluminijasti/PVC/aluminijasti pretisni omoti, pakiranja po 14, 28, 30, 50, 56, 90 in 98 tablet.  
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. IME ZDRAVILA

Sepioglin 30 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 73.731 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bele, okrogle, ploščate tablete z zarezo na eni strani in oznako „30“, odtisnjeno na drugi strani, ter približno 7-milimetrskim premerom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilna učinkovina pioglitazon je indicirana kot drugi ali tretji izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, kot je opisano spodaj:

kot **monoterapija**

- pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) nezadostno nadzorovanih z dieto in gibanjem, pri katerih je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren.

kot **dvojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- z metforminom pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije z metforminom
- s sulfonilsečnino, le pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo metformina ali je metformin pri njih kontraindiciran, z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije s sulfonilsečnino.

kot **trojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- z metforminom ali sulfonilsečnino pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub dvojnemu peroralnemu zdravljenju.

Pioglitazon je indiciran tudi za kombinacijo z insulinom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostnim nadzorom glikemije, ki se zdravijo z insulinom, za katere je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren (glejte poglavje 4.4).

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA1c). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Zdravljenje s pioglitazonom lahko začnemo s 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Odmerek lahko postopoma zvišujemo do 45 mg enkrat dnevno.

V kombinaciji z insulinom lahko ob uvedbi zdravljenja s pioglitazonom nadaljujemo z dotedanjim odmerkom insulina. Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek insulina znižati.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $> 4$  ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi pioglitazona pri bolnikih na dializi ni, zato ga pri takih bolnikih ne smemo uporabljati.

#### *Jetrna okvara*

Pioglitazona pri bolnikih z jetrno okvaro ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pioglitazona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni potrjena. Podatki niso na voljo.

### Način uporabe

Tablete, ki vsebujejo pioglitazon se jemljejo peroralno enkrat dnevno s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

## 4.3 Kontraindikacije

Pioglitazon je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov
- s srčnim popuščanjem ali srčnim popuščanjem v anamnezi (NYHA razredi od I do IV)
- z okvarjenim delovanjem jeter
- z diabetično ketoacidozo
- z rakom mehurja ali rakom mehurja v anamnezi
- z neraziskano makroskopsko hematurijo

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### *Zastajanje tekočine in srčno popuščanje*

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatsko koronarno arterijsko bolezen ali v

primeru starejših bolnikov), bi moral zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma višati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema; posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in edema, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom. Ker sta tako insulin kot pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Kardiovaskularno študijo izida s pioglitazonom so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja, vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

### *Starejši*

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z insulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

### *Rak mehurja*

O primerih raka mehurja, so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15 %) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07 %) HR = 2,64 (95% IZ 1,11-6,31, P = 0,029). Ko so izločili bolnike, ki so bili va času diagnoze rak mehurja preiskovanemu zdravilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06 %) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02 %) v kontrolnih skupinah. Epidemiološki podatki, ki so na voljo, kažejo tudi malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, zlasti pri bolnikih, ki so zdravljeni najdlje in z najvišjimi kumulativnimi odmerki. Možnega tveganja po kratkotrajnem zdravljenju ni mogoče izključiti.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

### *Spremljanje delovanja jeter*

V postmarketinških izkušnjah so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja s pioglitazonom. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi ravni jetrnih encimov (ALT > 2,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimikoli drugimi znaki jetrne bolezni, zdravljenja s pioglitazonom ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja s pioglitazonom je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem s pioglitazonom ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT

ostanejo > 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika s pioglitazonom nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje ukiniti.

#### *Pridobivanje telesne mase*

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opažali z odmerkom povezano pridobivanje telesne mase, ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je kontrola prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko kontrolirane diete.

#### *Hematologija*

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4 % relativno znižanje) in hematokrita (4,1 % relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opažali v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3–4 % in hematokrit 3,6–4,1 % relativna znižanja) in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečnino in insulinom (hemoglobin 1–2 % in hematokrit 1–3,2 % relativna znižanja).

#### *Hipoglikemija*

Kot posledica povečane občutljivosti na insulin, so lahko bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem ali trojnem zdravljenju s sulfonilsečnino ali v dvojnem zdravljenju z insulinom, izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

#### *Očesne bolezni*

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v postmarketinških poročilih poročali o novonastalih ali poslabšanih diabetičnega makularnega edema z zmanjšanjem vidne ostrine. Mnogo teh bolnikov je poročalo o sočasnem perifernem edemu. Ni jasno, ali obstaja neposredna povezava med pioglitazonom in makularnim edemom, vendar pa morajo biti zdravniki pozorni na možnost makularnega edema, če bolnik poroča o motnjah vidne ostrine; razmisliti je treba o pregledu pri oftalmologu.

#### *Drugo*

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 s pioglitazonom in 7400 s primerjalnim zdravilom zdravljenimi bolniki, ki so se zdravili do 3,5 let, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6 % žensk, ki so jemale pioglitazon v primerjavi z 1,7 % žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlom na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolniških let uporabe.

V 3,5 letni PROactive študiji kardiovaskularnega tveganja, je 44/870 (5,1 %; 1,0 zlom na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %; 0,5 zlomov na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških,

zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

Pri dolgoročnem zdravljenju žensk s pioglitazonom je treba upoštevati tveganje za zlome.

Zaradi okrepitve delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasnem dajanju z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je treba prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Tablete pioglitazona vsebujejo laktozo monohidrat in se zato ne smejo dajati bolnikom z redkimi podedovanimi težavami intolerance za galaktozo, s pomanjkanjem Lapp laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomenljivega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenpropionona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije kateregakoli podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in inhibitorji HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja od odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila treba znižati odmerke pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) povzroči 54 % zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina treba povišati odmerke pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

Za ugotavljanje varnosti pioglitazona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov iz preskušanj pri človeku. V študijah s pioglitazonom na živalih so opazili zastoj rasti plodu. To pripisujemo delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma pri ljudeh ni jasn, pioglitazona pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

##### *Dojenje*

Pioglitazon so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko. Zato se pioglitazona doječim ženskam ne sme dajati.

## Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sepioglin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat ( $> 0,5\%$ ) kot pri placebo in več kot enkrat pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon v dvojno slepih študijah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in resnosti.

| Neželeni učinki                             | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                |                     |                                    |             |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------|-------------|
|                                             | Mono-terapija                                                        | Kombinacija    |                     |                                    |             |
|                                             |                                                                      | z metfor-minom | s sulfonil-sečninom | z metfor-minom in sulfonil-sečnino | z inzulinom |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>    |                                                                      |                |                     |                                    |             |
| okužba zgornjih dihal                       | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti             | pogosti                            | pogosti     |
| bronhitis                                   |                                                                      |                |                     |                                    | pogosti     |
| sinusitis                                   | občasni                                                              | občasni        | občasni             | občasni                            | občasni     |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> |                                                                      |                |                     |                                    |             |
| anemija                                     |                                                                      | pogosti        |                     |                                    |             |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>       |                                                                      |                |                     |                                    |             |
| hipoglikemija                               |                                                                      |                | občasni             | zelo pogosti                       | pogosti     |
| povečan apetit                              |                                                                      |                | občasni             |                                    |             |
| <b>Bolezni živčevja</b>                     |                                                                      |                |                     |                                    |             |
| hipesteziya                                 | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti             | pogosti                            | pogosti     |
| glavobol                                    |                                                                      | pogosti        | občasni             |                                    |             |
| omotica                                     |                                                                      |                | pogosti             |                                    |             |
| nespečnost                                  | občasni                                                              | občasni        | občasni             | občasni                            | občasni     |

| Neželeni učinki                                                                    | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                |                    |                                    |             |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|------------------------------------|-------------|
|                                                                                    | Mono-terapija                                                        | Kombinacija    |                    |                                    |             |
|                                                                                    |                                                                      | z metfor-minom | s sulfonil-sečnino | z metfor-minom in sulfonil-sečnino | z inzulinom |
| <b>Očesne bolezni</b>                                                              |                                                                      |                |                    |                                    |             |
| motnje vida <sup>1</sup>                                                           | pogosti                                                              | pogosti        | občasni            |                                    |             |
| makularni edem <sup>2</sup>                                                        | neznana                                                              | neznana        | neznana            | neznana                            | neznana     |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>                               |                                                                      |                |                    |                                    |             |
| vrtoглаvica                                                                        |                                                                      |                | občasni            |                                    |             |
| <b>Srčne bolezni</b>                                                               |                                                                      |                |                    |                                    |             |
| srčno popuščanje <sup>3</sup>                                                      |                                                                      |                |                    |                                    | pogosti     |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |                                                                      |                |                    |                                    |             |
| rak mehurja                                                                        | občasni                                                              | občasni        | občasni            | občasni                            | občasni     |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                     |                                                                      |                |                    |                                    |             |
| dispneja                                                                           |                                                                      |                |                    |                                    | pogosti     |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                                            |                                                                      |                |                    |                                    |             |
| flatulenca                                                                         |                                                                      | občasni        | pogosti            |                                    |             |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                                    |                                                                      |                |                    |                                    |             |
| znojenje                                                                           |                                                                      |                | občasni            |                                    |             |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                       |                                                                      |                |                    |                                    |             |
| zlomi kosti <sup>4</sup>                                                           | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti            | pogosti                            | pogosti     |
| artralgija                                                                         |                                                                      | pogosti        |                    | pogosti                            | pogosti     |

| Neželeni učinki                                         | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                    |                        |                                               |              |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------|--------------|
|                                                         | Mono-terapija                                                        | Kombinacija        |                        |                                               |              |
|                                                         |                                                                      | z metfor-<br>minom | s sulfonil-<br>sečnino | z metfor-<br>minom in<br>sulfonil-<br>sečnino | z inzulinom  |
| bolečine v hrbtu                                        |                                                                      |                    |                        |                                               | pogosti      |
| <b>Bolezni sečil</b>                                    |                                                                      |                    |                        |                                               |              |
| hematurija                                              |                                                                      | pogosti            |                        |                                               |              |
| glikozurija                                             |                                                                      |                    | občasni                |                                               |              |
| proteinurija                                            |                                                                      |                    | občasni                |                                               |              |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                      |                                                                      |                    |                        |                                               |              |
| erektalna disfunkcija                                   |                                                                      | pogosti            |                        |                                               |              |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>  |                                                                      |                    |                        |                                               |              |
| edem                                                    |                                                                      |                    |                        |                                               | zelo pogosti |
| utrujenost                                              |                                                                      |                    | občasni                |                                               |              |
| <b>Preiskave</b>                                        |                                                                      |                    |                        |                                               |              |
| povečanje telesne mase <sup>5</sup>                     | pogosti                                                              | pogosti            | pogosti                | pogosti                                       | pogosti      |
| povišana vrednost keratin fosfokinaze v krvi            |                                                                      |                    |                        | pogosti                                       |              |
| povišana vrednost laktatne dehidrogenaze                |                                                                      |                    | občasni                |                                               |              |
| povišana vrednost alanin amino-transferaze <sup>6</sup> | neznana                                                              | neznana            | neznana                | neznana                                       | neznana      |

<sup>1</sup> O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot jih opazamo tudi pri zdravljenju z drugimi hipoglikemiki.

<sup>2</sup> O edemih so poročali pri 6–9 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom leto dni v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Stopnje pojavnosti edemov primerjalnih skupin (sulfonilsečnina, metformin) so bile 2–5 %. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

<sup>3</sup> V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6% višja s pioglitazonom kot s placebom, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. Pri tržni uporabi pioglitazona so redko poročali o srčnem popuščanju, vendar bolj pogosto, ko so uporabili pioglitazon v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja.

<sup>4</sup> Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 bolnikov v skupini, zdravljeni s pioglitazonom in 7400 v skupini, zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7 %). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %). V 3,5 letni PROactive študiji je 44/870 (5,1 %) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

<sup>5</sup> V kontroliranih preskušanjih s primerjalnim zdravilom je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, dajanemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg oziroma, dodan sulfonilsečnini, za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg in dodatek metformina sulfonilsečnini povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

<sup>6</sup> V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah z metforminom ali sulfonilsečnino. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale. V postmarketinških izkušnjah so se pojavljali redki primeri povišanih vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o smrtnem izidu, vzročno razmerje ni bilo ugotovljeno.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so bolniki jemali odmere pioglitazona, ki je višji od najvišjega priporočenega odmerka 45 mg dnevno. Najvišji poročani odmerek 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni ni bil povezan s kakršnimikoli simptomi.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali insulinom se lahko pojavi hipoglikemija. V primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi ter lajšanje simptomov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, antidiabetiki; oznaka ATC: A10BG03.

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter

celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih. Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav  $HbA_{1c} \geq 8,0 \%$  po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot  $HbA_{1c} < 8,0 \%$ ) vztrajal pri 69 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50 % bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo  $HbA_{1c}$  od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja  $HbA_{1c}$  v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan  $HbA_{1c}$  za 0,45 %, v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in znižali odmerek insulina v skupini zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično pomembno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan s pomembnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je občutno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično pomembnimi povišanji ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično pomembnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po obroku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali premostitveno operacijo koronarnih arterij, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20 % je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95 %) so prejemale

kardiovaskularna zdravila (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrate, diuretike, acetilsalicilno kislino, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz umrljivosti iz vseh vzrokov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je opustila obveznost predložitve rezultatov študij s pioglitazonom pri vseh podskupinah pediatrične populacije z diabetesom tipa 2. Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Absorpcija*

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opažali sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80 %.

#### *Porazdelitev*

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,35 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99 %).

#### *Biotransformacija*

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidrosilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) ali z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

#### *Izločanje*

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalci zaznali predvsem v blatu (55 %) in manjšo količino v urinu (45 %). Pri živalih se lahko zazna samo majhna količina nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

## Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

### Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvirne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

### Bolniki z jetrno okvaro

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opažali povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opažanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah  $\leq 4$ -kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opažali zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opažali povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrh njice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejemali pioglitazon do 12 mesecev, niso opažali.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje: ob klinični uporabi pioglitazona ni pričakovati vpliva na okolje.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karmelozat  
hidroksipropilceluloza  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PA/aluminijasti/PVC/aluminijasti pretisni omoti, pakiranja po 14, 28, 30, 50, 56, 90 in 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. IME ZDRAVILA

Sepioglin 45 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 110.596 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bele, okrogle, ploščate tablete z oznako „45“, odtisnjeno na eni strani, in približno 8-milimetrskim premerom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilna učinkovina pioglitazon je indicirana kot drugi ali tretji izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, kot je opisano spodaj:

kot **monoterapija**

- pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) nezadostno nadzorovanih z dieto in gibanjem, pri katerih je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren.

kot **dvojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- z metforminom pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije z metforminom
- s sulfonilsečnino, le pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo metformina ali je metformin pri njih kontraindiciran, z nezadostnim nadzorom glikemije kljub najvišjemu toleriranemu odmerku monoterapije s sulfonilsečnino.

kot **trojno peroralno zdravljenje** v kombinaciji:

- z metforminom ali sulfonilsečnino pri odraslih bolnikih (predvsem bolnikih s prekomerno telesno maso) z nezadostnim nadzorom glikemije kljub dvojnemu peroralnemu zdravljenju.

Pioglitazon je indiciran tudi za kombinacijo z insulinom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostnim nadzorom glikemije, ki se zdravijo z insulinom, za katere je metformin, zaradi kontraindikacij ali neprenašanja, neprimeren (glejte poglavje 4.4).

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA1c). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Zdravljenje s pioglitazonom lahko začnemo s 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Odmerek lahko postopoma zvišujemo do 45 mg enkrat dnevno.

V kombinaciji z insulinom lahko ob uvedbi zdravljenja s pioglitazonom nadaljujemo z dotedanjim odmerkom insulina. Če bolniki poročajo o hipoglikemiji, je treba odmerek insulina znižati.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $> 4$  ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi pioglitazona pri bolnikih na dializi ni, zato ga pri takih bolnikih ne smemo uporabljati.

#### *Jetrna okvara*

Pioglitazona pri bolnikih z jetrno okvaro ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pioglitazona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni potrjena. Podatki niso na voljo.

### Način uporabe

Tablete, ki vsebujejo pioglitazon, se jemljejo peroralno enkrat dnevno s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode.

## 4.3 Kontraindikacije

Pioglitazon je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov
- s srčnim popuščanjem ali srčnim popuščanjem v anamnezi (NYHA razredi od I do IV)
- z okvarjenim delovanjem jeter
- z diabetično ketoacidozo
- z rakom mehurja ali rakom mehurja v anamnezi
- z neraziskano makroskopskoo hematurijo

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### *Zastajanje tekočine in srčno popuščanje*

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatsko koronarno arterijsko bolezen ali v

primeru starejših bolnikov), bi moral zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma višati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema; posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in edema, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom. Ker sta tako insulin kot pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje poveča tveganje za edeme. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Kardiovaskularno študijo izida s pioglitazonom so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja, vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

### *Starejši*

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z insulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

### *Rak mehurja*

O primerih raka mehurja, so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15 %) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07 %)  $HR = 2,64$  (95 % IZ 1,11-6,31,  $P = 0,029$ ). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze raka mehurja preiskovanemu zdravilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06 %) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02 %) v kontrolnih skupinah. Epidemiološki podatki, ki so na voljo, kažejo tudi malo večje tveganje za rak mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo zdravljenih s pioglitazonom, zlasti pri bolnikih, ki so zdravljeni najdlje in z najvišjimi kumulativnimi odmerki. Možnega tveganja po kratkotrajnem zdravljenju ni mogoče izključiti.

Dejavnike tveganja za rak mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

### *Spremljanje delovanja jeter*

V postmarketinških izkušnjah so poročali o redkih primerih hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja s pioglitazonom. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi ravni jetrnih encimov ( $ALT > 2,5$ -kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimikoli drugimi znaki jetrne bolezni, zdravljenja s pioglitazonom ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja s pioglitazonom je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem s pioglitazonom ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT

ostanejo > 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika s pioglitazonom nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje ukiniti.

#### *Pridobivanje telesne mase*

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opažali z odmerkom povezano pridobivanje telesne mase, ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati. Del zdravljenja sladkorne bolezni je kontrola prehrane. Bolnikom je treba svetovati, da se strogo držijo kalorijsko kontrolirane diete.

#### *Hematologija*

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4 % relativno znižanje) in hematokrita (4,1 % relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opažali v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3–4 % in hematokrit 3,6–4,1 % relativna znižanja) in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečnino in insulinom (hemoglobin 1–2 % in hematokrit 1–3,2 % relativna znižanja).

#### *Hipoglikemija*

Kot posledica povečane občutljivosti na insulin, so lahko bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem ali trojnem zdravljenju s sulfonilsečnino ali v dvojnem zdravljenju z insulinom, izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmere sulfonilsečnine ali insulina.

#### *Očesne bolezni*

Pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom, so v postmarketinških poročilih poročali o novonastalih ali poslabšanih diabetičnega makularnega edema z zmanjšanjem vidne ostrine. Mnogo teh bolnikov je poročalo o sočasnem perifernem edemu. Ni jasno, ali obstaja neposredna povezava med pioglitazonom in makularnim edemom, vendar pa morajo biti zdravniki pozorni na možnost makularnega edema, če bolnik poroča o motnjah vidne ostrine; up razmisliti je treba o pregledu pri oftalmologu.

#### *Drugo*

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 s pioglitazonom in 7400 s primerjalnim zdravilom zdravljenimi bolniki, ki so se zdravili do 3,5 let, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah.

Zlome so opazili pri 2,6% žensk, ki so jemale pioglitazon v primerjavi z 1,7 % žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlom na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolniških let uporabe.

V 3,5 letni PROactive študiji kardiovaskularnega tveganja, je 44/870 (5,1 %; 1,0 zlom na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %; 0,5 zlomov na 100 bolniških let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških,

zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

Pri dolgoročnem zdravljenju žensk s pioglitazonom je treba upoštevati tveganje za zlome.

Zaradi okrepitve delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasnem dajanju z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je treba prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

Tablete zdravila Sepioglin vsebujejo laktozo monohidrat in jih zato ne smejo jemati bolniki z redkimi podedovanimi težavami intolerance za galaktozo, s pomanjkanjem Lapp laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomenljivega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenpropionona in metformina. Ni videti, da bi sočasno dajanje pioglitazona s sulfonilsečninami vplivalo na farmakokinetiko sulfonilsečnine. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije kateregakoli podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in inhibitorji HMGCoA reduktaze, ni pričakovati.

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja od odmerka odvisnih neželenih učinkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila treba znižati odmerke pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) povzroči 54% zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina potrebno povišati odmerke pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

Za ugotavljanje varnosti pioglitazona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov iz preskušanj pri človeku. V študijah s pioglitazonom na živalih so opazili zastoj rasti plodu. To pripisujemo delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi med nosečnostjo, ter posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu. Pomen takega mehanizma pri ljudeh ni jasn, pioglitazona pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

##### *Dojenje*

Pioglitazon so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, ali se pioglitazon izloča v materino mleko. Zato se pioglitazona doječim ženskam ne sme dajati.

## Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sepioglin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat ( $> 0,5\%$ ) kot pri placebo in več kot enkrat pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon v dvojno slepih študijah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in resnosti.

| Neželeni učinki                             | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                |                      |                                    |             |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|------------------------------------|-------------|
|                                             | Mono-terapija                                                        | Kombinacija    |                      |                                    |             |
|                                             |                                                                      | z metfor-minom | s sulfonil-sečninami | z metfor-minom in sulfonil-sečnino | z inzulinom |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>    |                                                                      |                |                      |                                    |             |
| okužba zgornjih dihal                       | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti              | pogosti                            | pogosti     |
| bronhitis                                   |                                                                      |                |                      |                                    | pogosti     |
| sinusitis                                   | občasni                                                              | občasni        | občasni              | občasni                            | občasni     |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> |                                                                      |                |                      |                                    |             |
| anemija                                     |                                                                      | pogosti        |                      |                                    |             |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>       |                                                                      |                |                      |                                    |             |
| hipoglikemija                               |                                                                      |                | občasni              | zelo pogosti                       | pogosti     |
| povečan apetit                              |                                                                      |                | občasni              |                                    |             |
| <b>Bolezni živčevja</b>                     |                                                                      |                |                      |                                    |             |
| hipesteziija                                | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti              | pogosti                            | pogosti     |
| glavobol                                    |                                                                      | pogosti        | občasni              |                                    |             |
| omotica                                     |                                                                      |                | pogosti              |                                    |             |
| nespečnost                                  | občasni                                                              | občasni        | občasni              | občasni                            | občasni     |

| Neželeni učinki                                                                    | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                    |                        |                                               |             |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                                                                                    | Mono-terapija                                                        | Kombinacija        |                        |                                               |             |
|                                                                                    |                                                                      | z metfor-<br>minom | s sulfonil-<br>sečnino | z metfor-<br>minom in<br>sulfonil-<br>sečnino | z inzulinom |
| <b>Očesne bolezni</b>                                                              |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| motnje vida <sup>1</sup>                                                           | pogosti                                                              | pogosti            | občasni                |                                               |             |
| makularni edem <sup>2</sup>                                                        | neznana                                                              | neznana            | neznana                | neznana                                       | neznana     |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>                               |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| vrtoглаvica                                                                        |                                                                      |                    | občasni                |                                               |             |
| <b>Srčne bolezni</b>                                                               |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| srčno popuščanje <sup>3</sup>                                                      |                                                                      |                    |                        |                                               | pogosti     |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| rak mehurja                                                                        | občasni                                                              | občasni            | občasni                | občasni                                       | občasni     |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                     |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| dispneja                                                                           |                                                                      |                    |                        |                                               | pogosti     |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                                            |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| flatulenca                                                                         |                                                                      | občasni            | pogosti                |                                               |             |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                                    |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| znojenje                                                                           |                                                                      |                    | občasni                |                                               |             |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                       |                                                                      |                    |                        |                                               |             |
| zlomi kosti <sup>4</sup>                                                           | pogosti                                                              | pogosti            | pogosti                | pogosti                                       | pogosti     |
| artralgija                                                                         |                                                                      | pogosti            |                        | pogosti                                       | pogosti     |

| Neželeni učinki                                         | Pogostnost neželenih učinkov pioglitazona glede na režim zdravljenja |                |                    |                                    |              |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|------------------------------------|--------------|
|                                                         | Mono-terapija                                                        | Kombinacija    |                    |                                    |              |
|                                                         |                                                                      | z metfor-minom | s sulfonil-sečnino | z metfor-minom in sulfonil-sečnino | z inzulinom  |
| bolečine v hrbtu                                        |                                                                      |                |                    |                                    | pogosti      |
| <b>Bolezni sečil</b>                                    |                                                                      |                |                    |                                    |              |
| hematurija                                              |                                                                      | pogosti        |                    |                                    |              |
| glikozurija                                             |                                                                      |                | občasni            |                                    |              |
| proteinurija                                            |                                                                      |                | občasni            |                                    |              |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                      |                                                                      |                |                    |                                    |              |
| erektalna disfunkcija                                   |                                                                      | pogosti        |                    |                                    |              |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>  |                                                                      |                |                    |                                    |              |
| edem                                                    |                                                                      |                |                    |                                    | zelo pogosti |
| utrujenost                                              |                                                                      |                | občasni            |                                    |              |
| <b>Preiskave</b>                                        |                                                                      |                |                    |                                    |              |
| povečanje telesne mase <sup>5</sup>                     | pogosti                                                              | pogosti        | pogosti            | pogosti                            | pogosti      |
| povišana vrednost keratin fosfokinaze v krvi            |                                                                      |                |                    | pogosti                            |              |
| povišana vrednost laktatne dehidrogenaze                |                                                                      |                | občasni            |                                    |              |
| povišana vrednost alanin amino-transferaze <sup>6</sup> | neznana                                                              | neznana        | neznana            | neznana                            | neznana      |

<sup>1</sup> O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče, kot jih opazamo tudi pri zdravljenju z drugimi hipoglikemiki.

<sup>2</sup> O edemih so poročali pri 6–9 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom leto dni v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Stopnje pojavnosti edemov primerjalnih skupin (sulfonilsečnina, metformin) so bile 2–5 %. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

<sup>3</sup> V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebom, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6 % višja s pioglitazonom kot s placebom, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. Pri tržni uporabi pioglitazona so redko poročali o srčnem popuščanju, vendar bolj pogosto, ko so uporabili pioglitazon v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja.

<sup>4</sup> Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8100 bolnikov v skupini, zdravljeni s pioglitazonom in 7400 v skupini, zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7 %). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5 %). V 3,5 letni PROactive študiji je 44/870 (5,1 %) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5 %) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7 %) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1 %).

<sup>5</sup> V kontroliranih preskušanjih s primerjalnim zdravilom je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, dajanemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. To je podobno opažanjem v primerjalni skupini s sulfonilsečnino. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg oziroma, dodan sulfonilsečnini, za 2,8 kg. V primerjalnih skupinah je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil povprečno povečanje telesne mase za 1,3 kg in dodatek metformina sulfonilsečnini povprečno zmanjšanje telesne mase za 1,0 kg.

<sup>6</sup> V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah z metforminom ali sulfonilsečnino. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale. V postmarketinških izkušnjah so se pojavljali redki primeri povišanih vrednosti jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije. Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o smrtnem izidu, vzročno razmerje ni bilo ugotovljeno.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so bolniki jemali odmere pioglitazona, ki je višji od najvišjega priporočenega odmerka 45 mg dnevno. Najvišji poročani odmerek 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni, ni bil povezan s kakršnimikoli simptomi.

V kombinaciji s sulfonilsečninami ali insulinom se lahko pojavi hipoglikemija. V primerih prevelikega odmerjanja so potrebni splošni podporni ukrepi ter lajšanje simptomov.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, antidiabetiki; oznaka ATC: A10BG03.

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter

celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih. Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav  $HbA_{1c} \geq 8,0 \%$  po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot  $HbA_{1c} < 8,0 \%$ ) vztrajal pri 69 % bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50 % bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo  $HbA_{1c}$  od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja  $HbA_{1c}$  v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan  $HbA_{1c}$  za 0,45 %, v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in znižali odmerek insulina v skupini zdravljeni s pioglitazonom.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično pomembno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan s pomembnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je občutno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično pomembnimi povišanji ravni LDL holesterola.

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično pomembnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po obroku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali premostitveno operacijo koronarnih areteij, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20 % je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95 %) so prejemale

kardiovaskularna zdravila (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrate, diuretike, acetilsalicilno kislino, statine, fibrate),

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz umrljivosti iz vseh vzrokov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je opustila obveznost predložitve rezultatov študij s pioglitazonom pri vseh podskupinah pediatrične populacije z diabetesom tipa 2. Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Absorpcija*

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opažali sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80 %.

#### *Porazdelitev*

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,85 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99 %).

#### *Biotransformacija*

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidrosilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem prek citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije pglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) ali z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

#### *Izločanje*

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalci zaznali predvsem v blatu (55 %) in manjšo količino v urinu (45 %). Pri živalih se lahko zazna samo majhna količina nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

## Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

### Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvirne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

### Bolniki z jetrno okvaro

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opažali povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opažanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah  $\leq 4$ -kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opažali zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opažali povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrh njice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejemali pioglitazon do 12 mesecev, niso opažali.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Ocena tveganja za okolje: ob klinični uporabi pioglitazona ni pričakovati vpliva na okolje.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karmelozat  
hidroksipropilceluloza  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PA/aluminijasti/PVC/aluminijasti pretisni omoti, pakiranja po 14, 28, 30, 50, 56, 90 in 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Izdaja zdravila je le na recept.

## **C. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet mora v roku 1 meseca po odločbi Komisije predložiti Načrt za obvladovanje tveganja, ki mora vsebovati ukrepe za zmanjšanje tveganja, ti pa morajo biti v skladu s tistimi, zahtevanimi za referenčno zdravilo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, dogovorjenem v okviru načrta za obvladovanje tveganja, ki ga mora predložiti, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjševanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja)
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila

PSUR

Predložitev PSUR mora slediti časovnici predložitve PSUR referenčnega zdravila.

### **• POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti izobraževalno gradivo, namenjeno vsem zdravnikom, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali pioglitazon. Pred distribucijo priporočila za

v vsaki državi članici, se mora imetnik dovoljenja za promet glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva, vključno z načrtom obveščanja, dogovoriti z nacionalnim pristojnim organom.

- To izobraževalno gradivo je namenjeno ozaveščanju o pomembnih ugotovljenih tveganjih za rak mehurja in srčno popuščanje ter o splošnih priporočilih, da bi dosegli najboljše razmerje med koristjo in tveganjem na ravni bolnika.
- Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo in priporočilo za zdravnike.

Priporočilo za zdravnike mora poudariti naslednje:

- Merila za izbiro bolnika, ki vključujejo, da se pioglitazona ne sme uporabljati kot zdravilo prvega izbora in poudarijo potrebo po redni oceni koristi zdravljenja.
- Tveganje za nastanek raka mehurja in ustrezen nasvet za zmanjšanje tveganja.
- Tveganje za srčno popuščanje in ustrezen nasvet za zmanjšanje tveganja.
- Opozorilo o uporabi pri starejših glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti za rak mehurja, zlome in srčno popuščanje).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

### **DODATEK III**

#### **OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

**A. OZNAČEVANJE**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sepioglin 15 mg tablete

pioglitazon

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedeni v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

90 tablet

98 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(R) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sepioglin 15 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sepioglin 30 mg tablete

pioglitazon

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedeni v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

90 tablet

98 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(R) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sepioglin 30 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sepioglin 45 mg tablete

pioglitazon

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedeni v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

90 tablet

98 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(R) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sepioglin 45 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Sepioglin 15 mg tablete

pioglitazon

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Vaia S.A. (logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Sepioglin 30 mg tablete

pioglitazon

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Vaia S.A. (logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Sepioglin 45 mg tablete

pioglitazon

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Vaia S.A. (logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## NAVODILO ZA UPORABO

### Sepioglin 15 mg tablete pioglitazon

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Sepioglin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sepioglin
3. Kako jemati zdravilo Sepioglin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sepioglin
6. Dodatne informacije

#### **1. KAJ JE ZDRAVILO SEPIOGLIN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo Sepioglin vsebuje pioglitazon. Je antidiabetično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni), ko metformin ni primeren ali ne deluje na ustrezen način. Ta vrsta sladkorne bolezni se običajno razvije v odrasli dobi.

Zdravilo Sepioglin pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki ga izdela. Zdravnik bo preveril, ali zdravilo Sepioglin deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

Zdravilo Sepioglin lahko uporabljamo samo pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina, in ko zdravljenje z dieto in telesno vadbo ni uspešno pri nadzoru krvnega sladkorja. Lahko se doda tudi k drugim terapijam (npr. z metforminom, sulfonilsečnino ali insulinom), ki niso zagotovile ustrezne kontrole krvnega sladkorja.

#### **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SEPIOGLIN**

##### **Ne jemljite zdravila Sepioglin**

- če ste preobčutljivi (alergični) na pioglitazon ali katerikoli sestavino zdravila Sepioglin.
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti.
- če imate obolenje jeter.
- če ste imeli diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, ki povzroča hitro hujšanje, slabost ali bruhanje).
- če imate ali ste imeli rak mehurja.
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.

##### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Sepioglin**

Preden začnete jemati to zdravilo, seznanite svojega zdravnika

- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate probleme s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let.
- če imate poseben tip diabetične očesne bolezni imenovane makularni edem (oteklina očesnega ozadja).

- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost zanositve, ker lahko spet pride do ovulacije, ko ste vzeli zdravilo Sepioglin . Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti.
- če imate težave z jetri ali s srcem. Pred začetkom jemanja zdravila Sepioglin vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje vaših jeter. To preverjanje se lahko ponavlja v presledkih. Nekateri bolniki z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo, ki so bili zdravljeni z zdravilom Sepioglin in insulinom, so doživeli razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana oteklina (edem).

Če ste vzeli zdravilo Sepioglin z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vrednost vašega krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija).

Prav tako lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic (anemija).

#### Zlomljene kosti

Opazili so večje število zlomov kosti pri ženskah (vendar ne pri moških), ki so jemali pioglitazon. Vaš zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

#### Otroci

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

#### Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Običajno lahko še naprej jemljete druga zdravila, medtem ko se zdravite z zdravilom Sepioglin . Vendar pa nekatera zdravila še posebej verjetno vplivajo na količino sladkorja v krvi:

- gemfibrozil (uporablja se za zniževanje holesterola)
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od teh zdravil. Preverili bodo raven vašega krvnega sladkorja in vaš odmerek zdravila Sepioglin bo morda treba spremeniti.

#### Jemanje zdravila Sepioglin skupaj s hrano in pijačo

Tablete lahko zaužijete s hrano ali brez nje. Tablete pogoltnite s kozarcem vode.

#### Nosečnost in dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če

- ste ali mislite, da bi lahko bili noseči ali če nameravate zanositi.
- dojite ali če nameravate dojiti svojega otroka.

Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.

#### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pioglitazon ne bo vplival na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, vendar bodite pozorni, če imate motnje vida.

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sepioglin

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je vaš zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, pokličite svojega zdravnika preden vzamete zdravilo Sepioglin.

### 3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SEPIOGLIN

Enkrat dnevno vzemite eno tableto s 15 mg pioglitazona. Zdravnik vam bo po potrebi morda naročil, da jemljete drugačen odmerek.

Če menite, da je učinek zdravila Sepioglin prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če boste jemali zdravilo Sepioglin skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (kot so insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), vam bo zdravnik povedal, ali morate jemati nižje odmerke teh zdravil.

Zdravnik vas bo v času zdravljenja z zdravilom Sepioglin naročil na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja vaših jeter.

Če ste na diabetični dieti, jo med jemanjem zdravila Sepioglin nadaljujte.

Vašo telesno maso je treba preverjati v rednih intervalih. Če se vam telesna masa znatno poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sepioglin , kot bi smeli**

Če po nesreči zaužijete preveč tablet ali če kdo drug ali otrok zaužije vaša zdravila, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Vaš krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sepioglin**

Zdravilo Sepioglin jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeno tableto.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Sepioglin**

Za pravilno delovanje je potrebno zdravilo Sepioglin jemati vsak dan. Če ste prenehali jemati zdravilo Sepioglin , se vam lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se posvetujte z zdravnikom, preden prenehate s tem zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Sepioglin neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Bolniki so zlasti opazili naslednje resne neželene učinke:

Odpoved srca je bila pogosto (1 do 10 uporabnikov od 100) ugotovljena pri bolnikih, ki so jemali pioglitazon v kombinaciji z insulinom. Simptomi so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalne otekline (edemi). Če opazite karkoli od tega, še posebej če ste stari več kot 65 let, takoj poiščite nasvet zdravnika.

Rak mehurja se lahko pojavi občasno (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 1000 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo pioglitazon. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali pioglitazon v kombinaciji z insulinom, je bilo zelo pogosto ugotovljeno lokalno otekanje (edemi). Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri ženskah, ki so jemale pioglitazon, so pogosto (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov) poročali o zlomih kosti. Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Bolniki, ki so jemali pioglitazon, so poročali tudi o zamegljenem vidu zaradi otekanja (ali tekočine) očesnega ozadja (pogostnost ni poznana). Če ste prvič opazili ta simptom, se čim prej posvetujte s

svojim zdravnikom. Prav tako se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom, če ste imeli zamegljen vid že prej, pa se vam je stanje poslabšalo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali pioglitazon, so se pojavili drugi neželeni učinki:

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)

- okužba dihal
- motnje vida
- povečanje telesne mase
- otopelost

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)

- vnetje sinusov (sinusitis)
- težave s spanjem (nespečnost)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- povišanje vrednosti jetrnih encimov

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali pioglitazon skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili, so se pojavili naslednji drugi neželeni učinki:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija)

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- bolečine v sklepih
- impotenca
- bolečine v hrbtu
- težko dihanje
- majhno znižanje števila rdečih krvnih celic
- vetrovi

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)

- sladkor v urinu, beljakovine v urinu
- povišanje vrednosti encimov
- občutek vrtenja (vrtoглаvica)
- potenje
- utrujenost
- povečan apetit

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SEPIOGLIN**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Sepioglin ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu, poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje zdravilo Sepioglin**

- Zdravilna učinkovina je pioglitazon. Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, hidroksipropilceluloza, kalcijev karmelozat in magnezijev stearat.

### **Izgled zdravila Sepioglin in vsebina pakiranja**

Zdravilo Sepioglin 15 mg je na voljo v obliki belih, okroglih, ploščatih tablet, z oznako „15“, odtisnjeno na eni strani, in približno 5,5-milimetrskim premerom. Tablete so na voljo v PA/aluminjastih/PVC/aluminjastih pretisnih omotih po 14, 28, 30, 50, 56, 90, ali 98 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom  
Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara  
123 51 Athens, Grčija

Izdelovalec  
Specifar S.A.  
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara  
123 51 Athens, Grčija

### **Navodilo je bilo odobreno**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## NAVODILO ZA UPORABO

### Sepioglin 30 mg tablete

Pioglitazon

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Sepioglin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sepioglin
3. Kako jemati zdravilo Sepioglin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sepioglin
6. Dodatne informacije

### **1. KAJ JE ZDRAVILO SEPIOGLIN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo Sepioglin vsebuje pioglitazon. Je antidiabetično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni), ko metformin ni primeren ali ne deluje na ustrezen način. Ta vrsta sladkorne bolezni se običajno razvije v odrasli dobi.

Zdravilo Sepioglin pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki ga izdela. Zdravnik bo preveril, ali zdravilo Sepioglin deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

Zdravilo Sepioglin lahko uporabljamo samo pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina, in ko zdravljenje z dieto in telesno vadbo ni uspešno pri nadzoru krvnega sladkorja. Lahko se doda tudi k drugim terapijam (npr. z metforminom, sulfonilsečnino ali insulinom), ki niso zagotovile ustrezne kontrole krvnega sladkorja.

### **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SEPIOGLIN**

#### **Ne jemljite zdravila Sepioglin**

- če ste preobčutljivi (alergični) na pioglitazon ali katerikoli sestavino zdravila Sepioglin.
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti.
- če imate obolenje jeter.
- če ste imeli diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, ki povzroča hitro hujšanje, slabost ali bruhanje).
- če imate ali ste imeli rak mehurja.
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.

#### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Sepioglin**

Preden začnete jemati to zdravilo, seznanite svojega zdravnika

- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate probleme s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let.
- če imate poseben tip diabetične očesne bolezni imenovane makularni edem (oteklina očesnega ozadja).

- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost zanositve, ker lahko spet pride do ovulacije, ko ste vzeli zdravilo Sepioglin. Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti.
- če imate težave z jetri ali s srcem. Pred začetkom jemanja zdravila Sepioglin vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje vaših jeter. To preverjanje se lahko ponavlja v presledkih. Nekateri bolniki z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo, ki so bili zdravljeni z zdravilom Sepioglin in insulinom, so doživeli razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana oteklina (edem).

Če ste vzeli zdravilo Sepioglin z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vrednost vašega krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija).

Prav tako lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic (anemija).

#### Zlomljene kosti

Opazili so večje število zlomov kosti pri ženskah (vendar ne pri moških), ki so jemali pioglitazon. Vaš zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

#### Otroci

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

#### Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Običajno lahko še naprej jemljete druga zdravila, medtem ko se zdravite z zdravilom Sepioglin. Vendar pa nekatera zdravila še posebej verjetno vplivajo na količino sladkorja v krvi:

- gemfibrozil (uporablja se za zniževanje holesterola)
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od teh zdravil. Preverili bodo raven vašega krvnega sladkorja in vaš odmerek zdravila Sepioglin bo morda treba spremeniti.

#### Jemanje zdravila Sepioglin skupaj s hrano in pijačo

Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje. Tablete pogoltnite s kozarcem vode.

#### Nosečnost in dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če

- ste ali mislite, da bi lahko bili noseči ali če nameravate zanositi.
- dojite ali če nameravate dojiti svojega otroka.

Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.

#### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pioglitazon ne bo vplival na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, vendar bodite pozorni, če imate motnje vida.

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sepioglin

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je vaš zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, pokličite svojega zdravnika preden vzamete zdravilo Sepioglin.

### 3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SEPIOGLIN

Enkrat dnevno vzemite eno tableto s 30 mg pioglitazona. Zdravnik vam bo po potrebi morda naročil, da jemljete drugačen odmerek.

Če menite, da je učinek zdravila Sepioglin prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če boste jemali zdravilo Sepioglin skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (kot so insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), vam bo zdravnik povedal, ali morate jemati nižje odmerke teh zdravil.

Zdravnik vas bo v času zdravljenj z zdravilom Sepioglin naročil na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja vaših jeter.

Če ste na diabetični dieti, jo med jemanjem zdravila Sepioglin nadaljujte.

Vašo telesno maso je treba preverjati v rednih intervalih. Če se vam telesna masa znatno poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sepioglin , kot bi smeli**

Če po nesreči zaužijete preveč tablet ali če kdo drug ali otrok zaužije vaša zdravila, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Vaš krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sepioglin**

Zdravilo Sepioglin jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeno tableto.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Sepioglin**

Za pravilno delovanje je potrebno zdravilo Sepioglin jemati vsak dan. Če ste prenehali jemati zdravilo Sepioglin, se vam lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se posvetujte z zdravnikom, preden prenehate s tem zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Sepioglin neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Bolniki so zlasti opazali naslednje resne neželene učinke:

Odpoved srca je bila pogosto (1 do 10 uporabnikov od 100) ugotovljena pri bolnikih, ki so jemali pioglitazon v kombinaciji z insulinom. Simptomi so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalne otekline (edemi). Če opazite karkoli od tega, še posebej če ste stari več kot 65 let, takoj poiščite nasvet zdravnika.

Rak mehurja se lahko pojavi občasno (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1000 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo pioglitazon. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali pioglitazon v kombinaciji z insulinom, je bilo zelo pogosto ugotovljeno lokalno otekanje (edemi). Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri ženskah, ki so jemale pioglitazon, so pogosto (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov) poročali o zlomih kosti. Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Bolniki, ki so jemali pioglitazone, so poročali tudi o zamegljenem vidu zaradi otekanja (ali tekočine) očesnega ozadja (pogostnost ni poznana). Če ste prvič opazili ta simptom, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom. Prav tako se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom, če ste imeli zamegljen vid že prej, pa se vam je stanje poslabšalo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali pioglitazon, so se pojavili drugi neželeni učinki:

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)

- okužba dihal
- motnje vida
- povečanje telesne mase
- otopelost

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)

- vnetje sinusov (sinusitis)
- težave s spanjem (nespečnost)

neznan pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- povišanje vrednosti jetrnih encimov

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali pioglitazon skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili, so se pojavili naslednji drugi neželeni učinki:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija)

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- bolečine v sklepih
- impotenca
- bolečine v hrbtu
- težko dihanje
- majhno znižanje števila rdečih krvnih celic
- vetrovi

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)

- sladkor v urinu, beljakovine v urinu
- povišanje vrednosti encimov
- občutek vrtoglavice (vrtenje)
- potenje
- utrujenost
- povečan apetit

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## 5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SEPIOGLIN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Sepioglin ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu, poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo Sepioglin

- Zdravilna učinkovina je pioglitazon. Ena tableta vsebuje 30 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, hidroksipropilceluloza, kalcijev karmelozat in magnezijev stearat.

### Izgled zdravila Sepioglin in vsebina pakiranja

Zdravilo Sepioglin je na voljo v obliki belih, okroglih, ploščatih tablet z zarezo na eni strani in oznako „30“ odtisnjeno na drugi strani ter približno 7-milimetrskim premerom. Tablete so na voljo v PA/aluminijastih/PVC/aluminijastih pretisnih omotih po 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grčija

Izdelovalec

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Athens, Grčija

### Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>

## NAVODILO ZA UPORABO

### Sepioglin 45 mg tablete

Pioglitazon

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Sepioglin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sepioglin
3. Kako jemati zdravilo Sepioglin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sepioglin
6. Dodatne informacije

### **1. KAJ JE ZDRAVILO SEPIOGLIN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo Sepioglin vsebuje pioglitazon. Je antidiabetično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni), ko metformin ni primeren ali ne deluje na ustrezen način. Ta vrsta sladkorne bolezni se običajno razvije v odrasli dobi.

Zdravilo Sepioglin pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki ga izdelata. Zdravnik bo preveril, ali zdravilo Sepioglin deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

Zdravilo Sepioglin lahko uporabljamo samo pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina, in ko zdravljenje z dieto in telesno vadbo ni uspešno pri nadzoru krvnega sladkorja. Lahko se doda tudi k drugim terapijam (npr. z metforminom, sulfonilsečnino ali insulinom), ki niso zagotovile ustrezne kontrole krvnega sladkorja.

### **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SEPIOGLIN**

#### **Ne jemljite zdravila Sepioglin**

- če ste preobčutljivi (alergični) na pioglitazon ali katerikoli sestavino zdravila Sepioglin.
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti.
- če imate obolenje jeter.
- če ste imeli diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, ki povzroča hitro hujšanje, slabost ali bruhanje).
- če imate ali ste imeli rak mehurja.
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.

#### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Sepioglin**

Preden začnete jemati to zdravilo, seznanite svojega zdravnika

- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate probleme s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let.
- če imate poseben tip diabetične očesne bolezni imenovane makularni edem (oteklina očesnega ozadja).

- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost zanositve, ker lahko spet pride do ovulacije, ko ste vzeli zdravilo Sepioglin. Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti.
- če imate težave z jetri ali s srcem. Pred začetkom jemanja zdravila Sepioglin vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje vaših jeter. To preverjanje se lahko ponavlja v presledkih. Nekateri bolniki z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo, ki so bili zdravljeni z zdravilom Sepioglin in insulinom, so doživeli razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana oteklina (edem).

Če ste vzeli zdravilo Sepioglin z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vrednost vašega krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija).

Prav tako lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic (anemija).

#### Zlomljene kosti

Opazili so večje število zlomov kosti pri ženskah (vendar ne pri moških), ki so jemale pioglitazon. Vaš zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

#### Otroci

Uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

#### Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Običajno lahko še naprej jemljete druga zdravila, medtem ko se zdravite z zdravilom Sepioglin. Vendar pa nekatera zdravila še posebej verjetno vplivajo na količino sladkorja v krvi:

- gemfibrozil (uporablja se za zniževanje holesterola)
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od teh zdravil. Preverili bodo raven vašega krvnega sladkorja in vaš odmerek zdravila Sepioglin bo morda potrebno spremeniti.

#### Jemanje zdravila Sepioglin skupaj s hrano in pijačo

Tablete lahko zaužijete s hrano ali brez nje. Tablete pogoltnite s kozarcem vode.

#### Nosečnost in dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če

- ste ali mislite, da bi lahko bili noseči ali če nameravate zanositi.
- dojite ali če nameravate dojiti svojega otroka.

Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.

#### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pioglitazon ne bo vplival na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, vendar bodite pozorni, če imate motnje vida.

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sepioglin

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je vaš zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, pokličite svojega zdravnika preden vzamete zdravilo Sepioglin.

### 3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SEPIOGLIN

Enkrat dnevno vzemite eno tableto s 45 mg pioglitazona. Zdravnik vam bo po potrebi morda naročil, da jemljete drugačen odmerek.

Če menite, da je učinek zdravila Sepioglin prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če boste jemali zdravilo Sepioglin skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (kot so insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), vam bo zdravnik povedal, ali morate jemati nižje odmerke teh zdravil.

Zdravnik vas bo v času zdravljenja z zdravilom Sepioglin naročil na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja vaših jeter.

Če ste na diabetični dieti, jo med jemanjem zdravila Sepioglin nadaljujte.

Vašo telesno maso je treba preverjati v rednih intervalih. Če se vam telesna masa znatno poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sepioglin, kot bi smeli**

Če po nesreči zaužijete preveč tablet ali če kdo drug ali otrok zaužije vaša zdravila, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Vaš krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sepioglin**

Zdravilo Sepioglin jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeno tableto.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Sepioglin**

Za pravilno delovanje je potrebno zdravilo Sepioglin jemati vsak dan. Če ste prenehali jemati zdravilo Sepioglin, se vam lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se posvetujte z zdravnikom, preden prenehate s tem zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila imajo lahko tudi zdravilo Sepioglin neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Bolniki so zlasti opazili naslednji resne neželene učinke:

Odpoved srca je bila pogosto (1 do 10 uporabnikov od 100) ugotovljena pri bolnikih, ki so jemali pioglitazon v kombinaciji z insulinom. Simptomi so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalne otekline (edemi). Če opazite karkoli od tega, še posebej če ste stari več kot 65 let, takoj poiščite nasvet zdravnika.

Rak mehurja se lahko pojavi občasno (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1000 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo pioglitazon. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali pioglitazon v kombinaciji z insulinom, je bilo zelo pogosto ugotovljeno lokalno otekanje (edemi). Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri ženskah, ki so jemale pioglitazon, so pogosto (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov) poročali o zlomih kosti. Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Bolniki, ki so jemali pioglitazon, so poročali tudi o zamegljenem vidu zaradi otekanja (ali tekočine) očesnega ozadja (pogostnost ni poznana). Če ste prvič opazili ta simptom, se čim prej posvetujte s

svojim zdravnikom. Prav tako se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom, če ste imeli zamegljen vid že prej, pa se vam je stanje poslabšalo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali pioglitazon, so se pojavili drugi neželeni učinki:

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)

- okužba dihal
- motnje vida
- povečanje telesne mase
- otopelost

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)

- vnetje sinusov (sinusitis)
- težave s spanjem (nespečnost)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- povišanje vrednosti jetrnih encimov

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Sepioglin skupaj z drugimi antidijabetičnimi zdravili, so se pojavili naslednji drugi neželeni učinki:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija)

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- bolečine v sklepih
- impotenca
- bolečine v hrbtu
- težko dihanje
- majhno znižanje števila rdečih krvnih celic
- vetrovi

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)

- sladkor v urinu, beljakovine v urinu
- povišanje vrednosti encimov
- občutek vrtenja (vrtoглаvica)
- potenje
- utrujenost
- povečan apetit

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SEPIOGLIN**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Sepioglin ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu, poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje zdravilo Sepioglin**

- Zdravilna učinkovina je pioglitazon. Ena tableta vsebuje 45 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida).
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, hidroksipropilceluloza, kalcijev karmelozat in magnezijev stearat.

### **Izgled zdravila Sepioglin in vsebina pakiranja**

Zdravilo Sepioglin je na voljo v obliki belih, okroglih, ploščatih tablet z oznako „45“, odtisnjeno na eni strani, in približno 8-milimetrskim premerom. Tablete so na voljo v PA/aluminijastih/PVC/aluminijastih pretisnih oмотih po 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

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

Izdelovalec

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

### **Navodilo je bilo odobreno**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>