150225139015

إنســـوداين

أقراص ١٥ مجم ، ٣٠ مجم (بيوجليتازون)

إقرأ بعناية كل محتوى هذه النشرة قبل بداية تناولك لهذا الدواء.

– احتفظ بهذه النشرة. ربما تحتاج لقراءتها مرة أخرى.
– إذا كان لديك أسئلة أخرى، إسأل طبيبك أو الصيدلى.
– إن هذا الدواء قد وصف لك، لا تعطيه لأحد آخر، فمن الممكن أن يؤذيه. حتى لو تشابهت الآثار التى يشكو منها مع أعراضك، لا تعيد استعمال هذا الدواء بدون وصفة طبية، حتى لو أردت أن تعالج نفس المرض.
– إذا ما تفاقم أى من الآثار الجانبية، أو إذا ما لاحظت أثراً جانبياً غير مدرج بهذه النشرة، رجاءاً أبلغ طبيبك أو الصيدلى.

تذكرا فى هذه النشرة الاتى:

– ماهو مستحضر إنسوداين أقراص ١٥مجم ، ٣٠ مجم وفيما يستعمل؟
– قبل أن تستعمل مستحضر إنسوداين أقراص ١٥ مجم ، ٣٠ مجم.
– كيف تستعمل مستحضر إنسوداين أقراص ١٥ مجم ، ٣٠ مجم؟
– الأعراض الجانبية المحتملة.
– كيف تخزن مستحضر إنسوداين أقراص ١٥ مجم ، ٣٠ مجم؟
– معلومات أخرى.

١– ماهو مستحضر إنسوداين أقراص ١٥ مجم ، ٣٠ مجم وفيما يستعمل؟

يحتوى مستحضر إنسوداين أقراص ١٥ مجم ، ٣٠ مجم على مادة بيوجليتازون. وهو دواء مضاد لمرض البول السكرى يستعمل فى حالات مرض السكر الفئة الثانية (الغير معتمد على الإنسولين)، وهو النوع الذى عادة مايظهر فى البالغين.

يساعد مستحضر إنسوداين على السيطرة على مستوى السكر بالدم فيما إذا كنت مصاباً بمرض السكر الفئة الثانية وذلك بمساعدة جسمك على الاستخدام الأفضل للانسولين الذى ينتجه.

من الممكن أن تستعمل مستحضر إنسوداين كعلاج منفرد أو كعلاج مشترك مع أى من مضادات مرض البول السكرى الأخرى مثل ميتفورمين أو سلفونيلين يوريا. كذلك من الممكن أن يستعمل مستحضر إنسوداين كعلاج مشترك مع الإنسولين.

٢– قبل أن تستعمل مستحضر إنسوداين أقراص ١٥ مجم ، ٣٠ مجم.

لا تستعمل هذا الدواء إذا كنت تعانى من حساسية من مادة بيوجليتازون أو أى من المكونات الأخرى فى مستحضر إنسوداين. إذا ما كنت تعانى من حالة هبوط فى عضلة القلب أو كنت قد عانيت من هبوط فى عضلة القلب من قبل. إذا ما كان لديك مرض بالكبد.

إذا ما كنت قد عانيت من قبل من حالة ارتفاع نسبة السكر بالدم المصحوبة بارتفاع نسبة الأسيتون بالدم (تفاقم لمرض السكر ، يحدث فقدان سريع لوزن الجسم، عثيان أو قىء).

يجب اتخاذك للحيطة عند استعمالك للدواء فى الحالات الآتية:

أ) استعمال مادة بيوجليتازون يصاحبه زيادة خطورة حدوث حالات احتباس دموى بعضلة القلب مثل الذبحة، أو احتشاء عضلة القلب.

ب) لاينصح باستعمال مادة بيوجليتازون (على الرغم من عدم ممانعة استعمالها) مع المرضى الذين يتعاطون الاسولين أو الأدوية من مركبات مادة النيترات.

أخبر طبيبك قبل استخدام الدواء:

– إذا ما كان جسمك يحتفظ بالماء (احتباس السوائل)، أو إذا ما كنت تعانى من مشاكل ناتجة عن هبوط فى عضلة القلب وخاصة إذا ما كان سنك ٧٥ سنة أو أكثر.
– إذا ما كنت تعانى من مرض فى العين (غالباً ما يحدث لمرضى السكر) والمسمى الارتشاح البقعى (نزوح بخلفية العين).
– إذا ما كان لديك تحوصل على المبيض (متلازمة تعدد كيسات المبيض). قد تزداد احتمالية حدوث سكر لديك، حيث قد ينشط المبيض مرة أخرى أثناء تناولك مستحضر إنسوداين أقراص. إذا ما كان هذا ينطبق عليك، استعملى وسيلة منع حمل مناسبة لتفادى احتمالية حدوث حمل غيرمخطط له.
– إذا ما كان لديك مشاكل بالكبد أو القلب. قبل استعمالك مستحضر إنسوداين، يجب أخذ عينة دم لعمل فحص وظائف الكبد. قد يتكرر هذا الفحص على فترات. بعض المرضى من المصابين لفترة طويلة بمرض السكر من الفئة الثانية ومرض بالقلب أو ممن أصيبوا مسبقاً بجلطة دماغية وعولجوا بمستحضر إنسوداين وإنسولين قد اختبروا حدوث حالة هبوط بعضلة القلب. إتصل بطبيبك فورا إذا ما لاحظت أى علامات هبوط بعضلة القلب مثل قصر تنفس غير معتاد أو زيادة سريعة فى الوزن أو تورم موضعى (ارتشاح). إذا ما تناولت مستحضر إنسوداين مع أى دواء آخرمضاد للسكر، فمن الشائع أن يحدث انخفاض زائد فى مستوى السكر بالدم.

قد تختبر أيضاً حدوث انخفاض فى عدد كريات الدم (أنيميا).

كسر فى العظام: تم ملاحظة زياد عدد كسور العظام فى السيدات (وليس الرجال) مع استعمال مادة بيوجليتازون. سوف يضع طبيبك هذا فى الحسبان عند معالجتك من مرض السكر.

نصائح موجهة للمريض:

١– هناك زيادة فى احتمالية الإصابة بسرطان المثانة عند استعمال مادة بيوجليتازون.
٢– لا يجب استعمال مادة بيوجليتازون إذا كنت تتناول علاج لسرطان المثانة.
٣– أخبر طبيبك على الفور عند ظهور أعراض سرطان المثانة الآتية:
دم أو لون أحمر فى البول، الحاجة الضرورية (الملحة) للتبول، ألم عند التبول، ألم فى الظهر أو أسفل البطن.
٤– يجب قراءة النشرة المرفقة مع دواء البيوجليتازون.
٥– استشر طبيبك إذا كان لديك أسئلة أو استفسارات.

الأطفال لاينصح باستعمال المستحضر للأطفال بسن أقل من ١٨ سنة.

استعمال ادوية أخرى

رجاءاً أخبر طبيبك أو الصيدلى إذا ما كنت تتناول أو كنت قد تناولت حديثاً أى دواء آخر، بما فيه الأدوية المنصرفة بدون وصفة طبية.

من الممكن عادة استعمال أدوية أخرى أثناء العلاج بمستحضرإنسوداين. عموما، بعض الأدوية قد تؤثر بشكل خاص على مستوى السكر فى دمك مثل:

– جيمفيبروزيل (يستعمل لخفض الكوليسترول).
– ريفامبيسين (يستعمل لعلاج الدرن وأنواع أخرى من العدوى).

أخبر طبيبك أو الصيدلى إذا ما كنت تستعمل أى من هذه الأدوية. يجب فحص مستوى سكر الدم لديك، وقد تحتاج لتغيير جرعة مستحضرإنسوداين.

تناول مستحضرإنسوداين مع الطعام والشراب

يمكن تناول الأقراص مع أو بدون تناول الطعام. يجب بلع الأقراص مع تناول كوب من الماء.

الحمل والرضاعة أخبرى طبيبك:

– إذا ما كنت حامل، أو كنت تفكرين أو تخططين لحدوث حمل.
– إذا ما كنت تقومين بالرضاعة، أو تخططين للقيام برضاعة طفلك.

قيادة السيارات واستخدام الآلات:

لاتؤثر مادة بيوجليتازون على قدرتك على قيادة السيارات أو استخدامك للآلات، لكن يجب الحذر عند حدوث تغيرات غير طبيعية فى النظر.

٣– كيف تتناول مستحضرإنسوداين

قرص واحد من مستحضرإنسوداين ١٥ مجم أو ٣٠ مجم مرة واحدة يوميا. قد يستلزم الأمر أن يصف لك طبيبك جرعة أخرى.

إذا ما كان لديك لخطياع بأن تأثير مستحضرإنسوداين ضعيف جداً، أخبر طبيبك.

عند تناول مستحضرإنسوداين مع أدوية أخرى لعلاج السكر (مثل: الإنسولين، كلوربروبامايد، جليبينكلاميايد، جليكلازايد، تولبيوتاميايد) فسوف يخبرك الطبيب عما إذا كنت محتاجاً لتناول جرعات أقل من هذه الأدوية. فسوف يطلب منك الطبيب عمل فحص دورى للدم أثناء استعمالك مستحضرإنسوداين، وذلك للتأكد مما إذا كان الكبد يعمل بشكل طبيعى.

إذا ما كنت تتبع نظام غذائى بمرض السكر، فيجب الاستمرار فيه أثناء تناولك مستحضرإنسوداين.

يجب فحص وزنك على فترات منتظمة. إذا ما زاد وزنك، أخبر طبيبك.

إذا ما تناولت جرعة أكبر مما ينبغى من مستحضرإنسوداين

إذا ما تناولت عرضياً عدد أقراص أكثر، أو إذا ما تناول أى أحد آخر أو أى طفل دواءك، أخبر طبيبك أو الصيدلى على الفور.

قد ينخفض السكر لديك عن مستواه الطبيعى، والذى من الممكن زيادته بتناول السكر. ينصح بحملك دائما لبعض قطع السكر، الحلويات، البسكويت أو عصير الفاكهة المحلى.

إذا ما نسيت تناول مستحضرإنسوداين

تناول مستحضرإنسوداين كما وصفه لك الطبيب، وعموما عند نسيانك لجرعة ما، فاستمر فى تناولك للمستحضر بشكل عادى. لاتتناول جرعة مضاعفة لتعويض الجرعة المنسية.

إذا ماتوقفت عن تناول مستحضرإنسوداين

يجب تناول مستحضرإنسوداين يومياً ليعمل بشكل صحيح، إذا ماتوقفت عن تناول مستحضرإنسوداين فقد يرتفع مستوى السكر بالدم لديك. تحدث مع طبيبك قبل توقفك عن استعمال هذا الدواء.

إذا ما كان لديك أسئلة إضافية عن استعمال هذا المستحضر، إسأل طبيبك أو الصيدلى.

٤– الأعراض الجانبية المحتملة

مثل كل الأدوية الأخرى، مستحضرإنسوداين قد يسبب بعض الأعراض الجانبية رغم أنها لا تحدث لكل المرضى.

تم ملاحظة الآثار الجانبية التالية لبعض المرضى مع استعمال مستحضرإنسوداين:

آثار جانبية شائعة (بين ١ – ١٠ فى كل ١٠٠ شخص):

- زيادة وزن.
- تململ.
- كسر بالعظم.
- عدوى صدرية.
- تغيرات غير طبيعية بالرؤية.

آثار جانبية غير شائعة (بين ١ – ١٠ فى كل ١٠٠٠ شخص):

- التهاب بالجيوب الأنفية.
- صعوبة فى الدوم (نزف).

آثار جانبية غير معلومة (لايمكن تقدير تكرارتها من خلال البيانات المتاحة):

- تعتيم فى الرؤية ناتج عن تورم (أو تجمع سوائل) خلف العين. إذا ما اختبرت حدوث هذه الأعراض لأول مرة أو إذا ما تفاقمت هذه الأعراض أخبر طبيبك بأسرع وقت ممكن.
- زيادة مستوى إنزيمات الكبد.

الآثار الجانبية الإضافية الآتية تم اختبار حدوثها مع بعض المرضى عند استعمال مستحضر إنسوداين مع أدوية أخرى لعلاج مرض السكر:

آثار جانبية شائعة جداً (تؤثر على أكثر من شخصين من كل ١٠ أشخاص):

- نقص مستوى السكر بالدم.
- تورم.

آثار جانبية شائعة (بين ١ – ١٠ فى كل ١٠٠ شخص):

- صداع.
- ارتفاع.
- دوخة.
- ألام بالمفاصل.
- ضعف جنسى.
- بول دموى.
- انخفاض بسيط فى عدد كريات الدم الحمراء.
- ألم بالظهر.
- قصر فى التنفس.
- هبوط فى عضلة القلب (عند تناول المستحضر مع الإنسولين).

آثار جانبية غير شائعة (بين ١ – ١٠ فى كل ١٠٠٠ شخص):

- إحساس بالترنح (دوار).
- تعرق.
- إجهاد.
- بول سكرى، بول بروتينى.
- زيادة الشهية.
- زيادة فى الإنزيمات.

إذا ما تفاقمت أيا من الآثار الجانبية، أو إذا ما لاحظت أى أثر جانبى غير مدرج فى هذه النشرة، رجاءاً أخبر طبيبك أو الصيدلى.

٥– كيف تخزن مستحضر إنسوداين

- يحفظ فى درجة حرارة أقل من٣٠ درجة مئوية، فى مكان جاف.
- يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال.
- لاتستعمل أقراص إنسوداين بعد تاريخ انتهاء الصلاحية المدون على الشريط والعلبة الكرتون، تاريخ انتهاء الصلاحية هو آخر يوم من هذا الشهر.
- لا يجب التخلص من الأدوية فى المجارى المائية أو مع الفضلات المنزلية. إسأل الصيدلى عن كيفية التخلص من الأدوية التى لاتزوم لها. هذه الإرشادات تساعد فى الحفاظ على البيئة.

٦– معلومات أخرى.

المادة الفعالة هى بيجليتازون. يحتوى كل قرص من مستحضر إنسوداين على ١٥ مجم ، ٣٠ مجم بيوجليتازون (على هيئة هايدروكورايد).

المواد الإضافية هى: ميكرو كريستالين سيليولوز (أقيسيل شق قاعدى ١٠٢)، كروسكارميلوز صوديوم (أسى– دى– سول)، ثانى أوكسيد السيليكون الغروى (إيروسيل – ٢٠٠)، ستيارات الماغنيسيوم.

العبوة

عبوة تحتوى على ٧ أقراص كل منها ١٥ مجم + نشرة داخلية.
عبوة تحتوى على ٧ أقراص كل منها ٣٠ مجم + نشرة داخلية.

إنتاج:

شركة المهن الطبية للأدوية
أبو سلطان - الإسماعيلية – مصر
تاريخ الإصدار: ١٥ / ٨ / ٢٠٠٤، إعادة المراجعة: ١٧ / ٤ / ٢٠١٢

MUP

150225139015

Ensudyne Tablets

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Each tablet contains 15 mg or 30 mg of pioglitazone (as hydrochloride).
Excipients: For a full list of excipients, see section 3.1.

PHARMACEUTICAL FORM Tablets.

1. CLINICAL PARTICULARS

1.1 Therapeutic indications
Pioglitazone is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus: as **monotherapy**
- in adult patients (particularly overweight patients) inadequately controlled by diet and exercise for whom metformin is inappropriate because of contraindications or intolerance.
As **dual oral therapy** in combination with:
- Metformin, in adult patients (particularly overweight patients) with insufficient glycaemic control despite maximal tolerated dose of monotherapy with metformin.
- sulphonylurea, only in adult patients who show intolerance to metformin or for whom metformin is contraindicated, with insufficient glycaemic control despite maximal tolerated dose of monotherapy with a sulphonylurea.
As **triple oral therapy** in combination with:
- Metformin and sulphonylurea, in adult patients (particularly overweight patients) with insufficient glycaemic control despite dual oral therapy. Pioglitazone is also indicated for combination with insulin in type 2 diabetes mellitus adult patients with insufficient glycaemic control on insulin for whom metformin is inappropriate because of contraindications or intolerance (see section 1.4).

1.2 Posology and method of administration
Posology Pioglitazone may be initiated at 15 mg or 30 mg once daily. The dose may be increased in increments up to 45 mg once daily. In combination with insulin, the current insulin dose can be continued upon initiation of pioglitazone therapy. If patients report hypoglycaemia, the dose of insulin should be decreased.
Special population *Elderly* No dose adjustment is necessary for elderly patients (see section 2.2).
Renal impairment No dose adjustment is necessary in patients with impaired renal function (creatinine clearance> 4 ml/min) (see section 2.2). No information is available from dialysed patients therefore pioglitazone should not be used in such patients.
Hepatic impairment Pioglitazone should not be used in patients with hepatic impairment (see section 1.3 and 1.4).
Paediatric population The safety and efficacy of Ensudyne in children and adolescents under 18 years of age have not been established. No data are available.
Method of administration Pioglitazone tablets are taken orally once daily with or without food. Tablets should be swallowed with a glass of water.

1.3 Contraindications Pioglitazone is contraindicated in patients with:
- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- cardiac failure or history of cardiac failure (NYHA stages II to IV).
- hepatic impairment.
- diabetic ketoacidosis.

1.4 Special warnings and precautions for use
A) USE OF PIOGLITAZONE IS ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF MYOCARDIAL ISCHEMIC EVENTS SUCH AS ANGINA OR MYOCARDIAL INFARCTION.
B) PIOGLITAZONE IS NOT RECOMMENDED (ALTHOUGH NOT CONTRAINDICATED) FOR USE WITH PATIENTS WHO ARE TAKING INSULIN OR NITRATES.
Fluid retention and cardiac failure Pioglitazone can cause fluid retention, which may exacerbate or precipitate heart failure. When treating patients who have at least one risk factor for development of congestive heart failure (e.g. prior myocardial infarction or symptomatic coronary artery disease), physicians should start with the lowest available dose and increase the dose gradually. Patients should be observed for signs and symptoms of heart failure, weight gain or oedema particularly those with reduced cardiac reserve. There have been post-marketing cases of cardiac failure reported when pioglitazone was used in combination with insulin or in patients with a history of cardiac failure. Patients should be observed for signs and symptoms of heart failure, weight gain and oedema when pioglitazone is used in combination with insulin. Since insulin and pioglitazone are associated with fluid retention, concomitant administration may increase the risk of oedema. Pioglitazone should be discontinued if any deterioration in cardiac status occurs. A cardiovascular outcome study of pioglitazone has been performed in patients under 75 years with type 2 diabetes mellitus and pre-existing major macrovascular disease, Pioglitazone or placebo was added to existing antidiabetic and cardiovascular therapy for up to 3.5 years. This study showed an increase in reports of heart failure, however this did not lead to an increase in mortality in this study. Caution should be exercised in patients over 75 years because of the limited experience in this patient group in this study.
Monitoring of liver function There have been rare reports of hepatocellular dysfunction during post-marketing experience (see section 1.8). It is recommended, therefore, that patients treated with pioglitazone undergo periodic monitoring of liver enzymes. Liver enzymes should be checked prior to the initiation of therapy with pioglitazone in all patients. Therapy with pioglitazone should not be initiated in patients with increased baseline liver enzyme levels (ALT> 2.5 X upper limit of normal) or with any other evidence of liver disease. Following initiation of therapy with pioglitazone, it is recommended that liver enzymes be monitored periodically based on clinical judgement. If ALT levels are increased to 3 X upper limit of normal during pioglitazone therapy, liver enzyme levels should be reassessed as soon as possible. If ALT levels remain> 3 X the upper limit of normal, therapy should be discontinued. If any patient develops symptoms suggesting hepatic dysfunction, which may include unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia and/or dark urine, liver enzymes should be checked. The decision whether to continue the patient on therapy with pioglitazone should be guided by clinical judgement pending laboratory evaluations. If jaundice is observed, the medicinal product should be discontinued.
Weight gain In clinical trials with pioglitazone there was evidence of dose related weight gain, which may be due to fat accumulation and in some cases associated with fluid retention. In some cases weight increase may be a symptom of cardiac failure, therefore weight should be closely monitored. Part of the treatment of diabetes is dietary control. Patients should be advised to adhere strictly to a calorie-controlled diet.
Haematology There was a small reduction in mean haemoglobin (4% relative reduction) and haematocrit (4.1% relative reduction) during therapy with pioglitazone, consistent with haemodilution. Similar changes were seen in metformin (haemoglobin 3-4% and haematocrit 3.6-4.1% relative reductions) and to a lesser extent sulphonylurea and insulin (haemoglobin 1-2% and haematocrit 1-3.2% relative reductions) treated patients in comparative controlled trials with pioglitazone.
Hypoglycaemia As a consequence of increased insulin sensitivity, patients receiving pioglitazone in dual or triple oral therapy with a sulphonylurea or in dual therapy with insulin may be at risk for dose-related hypoglycaemia, and a reduction in the dose of the sulphonylurea or insulin may be necessary.
Eye disorders Post-marketing reports of new-onset or worsening diabetic macular oedema with decreased visual acuity have been reported with thiazolidinediones, including pioglitazone. Many of these patients reported concurrent peripheral oedema. It is unclear whether or not there is a direct association between pioglitazone and macular oedema but prescribers should be alert to the possibility of macular oedema if patients report disturbances in visual acuity; an appropriate ophthalmological referral should be considered.
Others An increased incidence in bone fractures in women was seen in a pooled analysis of adverse reactions of bone fracture from randomised, controlled, double blind clinical trials in over 8100 pioglitazone and 7400 comparator treated patients, on treatment for up to 3.5 years. As a consequence of enhancing insulin action, pioglitazone treatment in patients with polycystic ovarian syndrome may result in resumption of ovulation. These patients may be at risk of pregnancy. Patients should be aware of the risk of pregnancy and if a patient wishes to become pregnant or if pregnancy occurs, the treatment should be discontinued (see section 1.6). Pioglitazone should be used with caution during concomitant administration of cytochrome P450 2C8 inhibitors (e.g. gemfibrozil) or inducers (e.g. rifampicin). Glycaemic control should be monitored closely. Pioglitazone dose adjustment within the recommended posology or changes in diabetic treatment should be considered (see section1.5).
Recommendations for the prescribers:
1-Do not use Pioglitazone in patients with active bladder cancer.
2-Use Pioglitazone with caution in patients with prior history of bladder cancer. The benefits of glycaemic control versus unknown risks for cancer recurrence with pioglitazone should be considered in patients with prior history of bladder cancer.
3-Counsel patients to report any signs or symptoms of blood in the urine, urinary urgency, pain on urination, or back or abdominal pain, as these may be due to bladder cancer.
4-Encourage patients to read the medication guide they get with their Pioglitazone medicine.
5-Report adverse events involving Pioglitazone medicines.

1.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Interaction studies have shown that pioglitazone has no relevant effect on either the pharmacokinetics or pharmacodynamics of digoxin, warfarin, phenprocoumon and metformin. Co-administration of pioglitazone with sulphonylureas does not appear to affect the pharmacokinetics of the sulphonylurea. Studies in man suggest no induction of the main inducible cytochrome P450, 1A, 2C8/9 and 3A4. In vitro studies have shown no inhibition of any subtype of cytochrome P450. Interactions with substances metabolised by these enzymes, e.g. oral contraceptives, cyclosporin, calcium channel blockers, and HMGCoA reductase inhibitors are not to be expected. Co-administration of pioglitazone with gemfibrozil (an inhibitor of cytochrome P450 2C8) is reported to result in a 3-fold increase in AUC of pioglitazone. Since there is a potential for an increase in dose-related adverse events, a decrease in the dose of pioglitazone may be needed when gemfibrozil is concomitantly administered. Close monitoring of glycaemic control should be considered (see section 1.4). Co-administration of pioglitazone with rifampicin (an inducer of cytochrome P450 2C8) is reported to result in a 54% decrease in AUC of pioglitazone. The pioglitazone dose may need to be increased when rifampicin is concomitantly administered. Close monitoring of glycaemic control should be considered (see section 1.4).

1.6 Pregnancy and lactation
Pregnancy There are no adequate human data to determine the safety of pioglitazone during pregnancy. Foetal growth restriction was apparent in animal studies with pioglitazone. This was attributable to the action of pioglitazone in diminishing the maternal hyperinsulinaemia and increased insulin resistance that occurs during pregnancy, thereby reducing the availability of metabolic substrates for foetal growth. The relevance of such a mechanism in humans is unclear and pioglitazone should not be used in pregnancy.
Breastfeeding Pioglitazone has been shown to be present in the milk of lactating rats. It is not known whether pioglitazone is secreted in human milk. Therefore, pioglitazone should not be administered to breast-feeding women.

1.6 Effects on ability to drive and use machines
Ensudyne has no or negligible effect on the ability to drive and use machines. However patients who experience visual disturbance should be cautious when driving or using machines.

1.8 Undesirable effects
Adverse reactions reported in excess (> 0.5%) of placebo and as more than an isolated case in patients receiving pioglitazone in double-blind studies are listed below as MedDRA preferred term by system organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to < 1/10); uncommon (≥1/1,000 to < 1/100); rare (≥1/10,000 to< 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing incidence and seriousness.

Adverse reaction	Frequency of adverse reactions of pioglitazone by treatment regimen				
		Combination			
	Monotherapy	with metformin	with sulphonylurea	with metformin and sulphonylurea	with insulin
Infections and infestations					
upper respiratory tract infection	common	common	common	common	common
bronchitis					common
sinusitis	uncommon	uncommon	uncommon	uncommon	uncommon
Blood and lymphatic system disorders					
anaemia		common			
Metabolism and nutrition disorders					
hypo-glycaemia			uncommon	very common	common
appetite increased			uncommon		
Nervous system disorders					
hypo-aesthesia	common	common	common	common	common
headache		common	uncommon		
dizziness			common		
insomnia	uncommon	uncommon	uncommon	uncommon	uncommon
Eye disorders					
visual disturbance	common	common	uncommon		
macular oedema	not known	not known	not known	not known	not known
Ear and labyrinth disorders					
vertigo			uncommon		
Cardiac disorders					
heart failure					common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
dyspnoea					common
Gastrointestinal disorders					
flatulence		uncommon	common		
Skin and subcutaneous tissue disorders					
sweating			uncommon		
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
fracture bone	common	common	common	common	common
arthralgia		common		common	common
back pain					common
Renal and urinary disorders					
haematuria		common			
glycosuria			uncommon		
proteinuria			uncommon		
Reproductive system and breast disorders					
erectile dysfunction		common			
General disorders and administration site conditions					
oedema					very common
fatigue			uncommon		
Investigations					
weight increased	common	common	common	common	common
blood creatine phospho-kinase increased				common	
increased lactic dehydro-genase			uncommon		
Alpine aminotransferase increased	not known	not known	not known	not known	not known

1.9 Overdose
In clinical studies, patients have taken pioglitazone at higher than the recommended highest dose of 45 mg daily. The maximum reported dose of 120 mg/day for four days, then 180 mg/day for seven days was not associated with any symptoms. Hypoglycaemia may occur in combination with sulphonylureas or insulin. Symptomatic and general supportive measures should be taken in case of overdose.

2. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

2.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, blood glucose lowering drugs, excluding insulins; Pioglitazone effects may be mediated by a reduction of insulin resistance. Pioglitazone appears to act via activation of specific nuclear receptors (peroxisome proliferator activated receptor gamma) leading to increased insulin sensitivity of liver, fat and skeletal muscle cells in animals. Treatment with pioglitazone has been shown to reduce hepatic glucose output and to increase peripheral glucose disposal in the case of insulin resistance, Fasting and postprandial glycaemic control is improved in patients with type 2 diabetes mellitus. The improved glycaemic control is associated with a reduction in both fasting and postprandial plasma insulin concentrations. A clinical trial of pioglitazone vs. gliclazide as monotherapy was extended to two years in order to assess time to treatment failure (defined as appearance of HbA_1 ≥ 8.0% after the first six months of therapy). Kaplan-Meier analysis showed shorter time to treatment failure in patients treated with gliclazide, compared with pioglitazone. At two years, glycaemic control (defined as HbA_1< 8.0%) was sustained in 69% of patients treated with pioglitazone, compared with 50% of patients on gliclazide. In a two-year study of combination therapy comparing pioglitazone with gliclazide when added to metformin, glycaemic control measured as mean change from baseline in HbA_1 was similar between treatment groups after one year. The rate of deterioration of HbA_1 during the second year was less with pioglitazone than with gliclazide.

2.2 Pharmacokinetic properties
Absorption Following oral administration, pioglitazone is rapidly absorbed, and peak plasma concentrations of unchanged pioglitazone are usually achieved 2 hours after administration. Proportional increases of the plasma concentration were observed for doses from 2-60 mg. Steady state is achieved after 4-7 days of dosing. Repeated dosing does not result in accumulation of the compound or metabolites. Absorption is not influenced by food intake. Absolute bioavailability is greater than 80%.
Distribution The estimated volume of distribution in humans is 0.25l/kg. Pioglitazone and all active metabolites are extensively bound to plasma protein (> 99%).
Biotransformation Pioglitazone undergoes extensive hepatic metabolism by hydroxylation of aliphatic methylene groups, This is predominantly via cytochrome P450 2C8 although other isoforms may be involved to a lesser degree. Three of the six identified metabolites are active (M-III, M-IV, and M-V). When activity, concentrations and protein binding are taken into account, pioglitazone and metabolite M-III contribute equally to efficacy. On this basis M-IV contribution to efficacy is approximately three-fold that of pioglitazone, whilst the relative efficacy of M-II is minimal. In vitro studies have shown no evidence that pioglitazone inhibits any subtype of cytochrome P450. There is no induction of the main inducible P450 isoenzymes 1A, 2C8/9, and 3A4 in man. Interaction studies have shown that pioglitazone has no relevant effect on either the pharmacokinetics or pharmacodynamics of digoxin, warfarin, phenprocoumon and metformin. Concomitant administration of pioglitazone with gemfibrozil (an inhibitor of cytochrome P450 2C8) or with rifampicin (an inducer of cytochrome P450 2C8) is reported to increase or decrease, respectively, the plasma concentration of pioglitazone (see section 1.5).
Elimination Following oral administration of radiolabelled pioglitazone to man, recovered label was mainly in faeces (55%) and a lesser amount in urine (45%). In animals, only a small amount of unchanged pioglitazone can be detected in either urine or faeces. The mean plasma elimination half-life of unchanged pioglitazone in man is 5 to 6 hours and for its total active metabolites 16 to 23 hours.
Elderly Steady state pharmacokinetics are similar in patients age 65 and over and young subjects.
Patients with renal impairment In patients with renal impairment, plasma concentrations of pioglitazone and its metabolites are lower than those seen in subjects with normal renal function, but oral clearance of parent substance is similar. Thus free (unbound) pioglitazone concentration is unchanged.
Patients with hepatic impairment Total plasma concentration of pioglitazone is unchanged, but with an increased volume of distribution, Intrinsic clearance is therefore reduced, coupled with a higher unbound fraction of pioglitazone.

3. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

3.1 List of excipient Microcrystalline cellulose (Avicel pH-102), Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol), Colloidal silicon dioxide (Aerosil-200), Magnesium stearate.

3.2 Special precautions for storage
- Store below 30°C, in a dry place. - Keep out of reach of children.

3.3 Nature and contents of container Jars containing 7 tablets 15 mg each + insert leaflet.
Jars containing 7 tablets 30 mg each + insert leaflet.

3.4 Special precautions for disposal and other handling No special requirements.

Manufactured by: Medical Union Pharmaceuticals,
Abu-Sultan, Ismailia, Egypt
Issue Date: 15 / 8 / 2004, Rerevision Date: 17 / 4 / 2012

MUP