

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Zentiva 15 mg compresse

Pioglitazone Zentiva 30 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 16,54 mg di pioglitazone cloridrato, equivalente a 15 mg di pioglitazone.

Ogni compressa contiene 33,07 mg di pioglitazone cloridrato, equivalente a 30 mg di pioglitazone.

Eccipienti con effetti noti:

Pioglitazone Zentiva 15 mg compressa contiene 37,76 mg di lattosio monoidrato.

Pioglitazone Zentiva 30 mg compressa contiene 75,53 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Pioglitazone Zentiva 15 mg compresse: compresse bianche, rotonde, biconvesse con diametro di 5,13 mm.

Pioglitazone Zentiva 30 mg compresse: compresse bianche, rotonde, piatte con impresso "30" su un lato e con diametro di 7,05 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pioglitazone è indicato come trattamento di seconda o terza linea per il diabete mellito di tipo 2, come esposto qui di seguito:

#### In monoterapia

- in pazienti adulti (in particolare pazienti sovrappeso) non adeguatamente controllati dalla dieta e dall'esercizio fisico per i quali il trattamento con metformina è inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza.

#### In duplice terapia orale in combinazione con

- metformina, in pazienti adulti (in particolare pazienti sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante la massima dose tollerata di monoterapia con metformina  
- una sulfonilurea, solo in pazienti adulti che mostrano intolleranza a metformina o per i quali metformina è controindicata, con insufficiente controllo glicemico nonostante la massima dose tollerata in monoterapia con una sulfonilurea.

#### In triplice terapia orale in combinazione con

- metformina e una sulfonilurea, in pazienti adulti (in particolare pazienti sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante la duplice terapia orale.
- pioglitazone è anche indicato in combinazione con insulina nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 che non raggiungono un sufficiente controllo glicemico con insulina, per i quali l'uso di metformina è inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza (vedere paragrafo 4.4).

Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, i pazienti devono essere rivalutati dopo 3-6 mesi per verificare l'adeguatezza della risposta al trattamento (ad esempio riduzione della HbA1c). Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, il trattamento con pioglitazone deve essere interrotto. Alla luce dei potenziali rischi di una terapia prolungata, i prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive, che i benefici del trattamento con pioglitazone siano mantenuti (vedere paragrafo 4.4).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### **Posologia**

Il trattamento con pioglitazone può essere iniziato con una dose iniziale di 15 mg o 30 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 45 mg una volta al giorno.

In combinazione con insulina, la dose in uso di insulina può essere mantenuta all'inizio del trattamento con pioglitazone. Se i pazienti riferiscono ipoglicemia, la dose di insulina deve essere ridotta.

### **Popolazioni speciali**

#### ***Anziani***

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). I medici devono iniziare il trattamento con la dose più bassa disponibile ed aumentarla gradualmente, in particolare quando pioglitazone viene utilizzato in combinazione con insulina (vedere paragrafo 4.4 "Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca").

#### ***Compromissione della funzionalità renale***

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina > 4 ml/min) (vedi paragrafo 5.2) Non sono disponibili informazioni su pazienti in dialisi, pertanto in tali pazienti pioglitazone non deve essere usato.

#### ***Compromissione della funzionalità epatica***

Pioglitazone non deve essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di pioglitazone nei bambini e negli adolescenti con età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### **Modo di somministrazione**

Le compresse di pioglitazone vengono assunte per via orale una volta al giorno con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere di acqua.

## 4.3 Controindicazioni

Pioglitazone è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza cardiaca o anamnesi di insufficienza cardiaca (NYHA stadio da I a IV)
- Compromissione della funzionalità epatica
- Chetoacidosi diabetica
- Carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica
- Ematuria macroscopica non accertata

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### ***Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca***

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio, malattia coronarica sintomatica o anziani), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema, particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca. Sono stati segnalati nel post-marketing casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. I pazienti devono essere osservati rispetto a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché sia insulina che pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Sono stati segnalati dopo commercializzazione casi di edema periferico e insufficienza cardiaca in pazienti che utilizzavano contemporaneamente pioglitazone e antiinfiammatori non steroidei inclusi gli inibitori selettivi delle COX-2. Pioglitazone deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

Uno studio di outcome cardiovascolare di pioglitazone è stato effettuato in pazienti di età inferiore a 75 anni con diabete mellito di tipo 2 e preesistente malattia macrovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca, tuttavia ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio.

##### ***Anziani:***

L'uso combinato con insulina deve essere valutato con cautela negli anziani, a causa dell'aumento del rischio di insufficienza cardiaca grave.

Alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare carcinoma della vescica, fratture e insufficienza cardiaca), il bilancio tra benefici e rischi deve essere valutato attentamente negli anziani sia prima che durante il trattamento.

##### ***Carcinoma della vescica:***

In una meta analisi su studi clinici controllati i casi di carcinoma della vescica sono stati segnalati più frequentemente con pioglitazone (19 casi su 12506 pazienti, 0,15%) rispetto ai gruppi di controllo (7 casi su 10212 pazienti, 0,07%) HR=2,64 (I.C. 95% 1,11-6,31 P=0,029). Dopo aver escluso i pazienti nei quali l'esposizione al farmaco in studio era stata inferiore ad un anno al momento della diagnosi di carcinoma della vescica, i casi relativi a pioglitazone erano 7 (0,06%) mentre quelli relativi ai gruppi di controllo erano 2 (0,02%). Anche i dati epidemiologici disponibili suggeriscono un lieve aumento del rischio di carcinoma alla vescica nei pazienti diabetici trattati con pioglitazone in particolare nei pazienti trattati per periodi più prolungati e con i dosaggi cumulativi più alti. Non può essere escluso un possibile rischio dopo trattamenti a breve termine.

I fattori di rischio per il carcinoma della vescica devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con pioglitazone (i rischi includono età, fumo, esposizione ad alcuni agenti occupazionali o chemioterapici come ad esempio ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere investigata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

I pazienti devono consultare immediatamente il medico se durante il trattamento si sviluppano sintomi quali ematuria macroscopica, o altri sintomi come disuria o urgenza della minzione .

#### ***Monitoraggio della funzionalità epatica:***

Durante l'esperienza post-marketing raramente è stata segnalata disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con pioglitazone siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con pioglitazone in tutti i pazienti. La terapia con pioglitazone non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica.

Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con pioglitazone, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta. Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con pioglitazone deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, il medicinale deve essere sospeso.

#### ***Aumento di peso:***

Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato aumento di peso dose correlato, che può essere dovuto ad accumulo di adipe e in qualche caso associato a ritenzione idrica. In alcuni casi l'aumento di peso può essere un sintomo di insufficienza cardiaca, quindi il peso deve essere attentamente monitorato. Il controllo della dieta fa parte del trattamento del diabete. I pazienti devono essere informati che devono seguire rigorosamente una dieta a calorie controllate.

#### ***Ematologia:***

È stata osservata una lieve riduzione dell'emoglobina media (riduzione relativa del 4%) e dell'ematocrito (riduzione relativa del 4,1%) durante la terapia con pioglitazone, consistente in emodiluizione. Modifiche simili sono state osservate in pazienti trattati con metformina (riduzione relativa dell'emoglobina 3-4% e dell'ematocrito 3,6-4,1%) ed in misura minore in quelli trattati con sulfonilurea e insulina (riduzione relativa dell'emoglobina 1-2% e dell'ematocrito 1-3,2%) in studi comparativi controllati con pioglitazone.

#### ***Ipoglicemia:***

Come conseguenza dell'aumentata sensibilità all'insulina, i pazienti che ricevono pioglitazone in duplice o triplice terapia orale con una sulfonilurea o in duplice terapia con insulina possono essere a rischio di ipoglicemia dose-correlata, e può essere necessaria una riduzione nella dose della sulfonilurea o dell'insulina.

#### ***Disturbi visivi:***

Sono stati segnalati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o

meno un'associazione diretta tra pioglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

***Altro:***

In un'analisi cumulativa degli effetti indesiderati di fratture ossee riportati da studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni, è stata osservata un'aumentata incidenza di fratture ossee nelle donne.

Sono state osservate fratture nel 2,6% delle donne trattate con pioglitazone rispetto all'1,7% di donne trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto al gruppo di confronto (1,5%).

L'incidenza calcolata delle fratture è stata pari a 1,9 fratture per 100 pazienti-anno nelle donne trattate con pioglitazone e ad 1,1 fratture per 100 pazienti-anno nelle donne trattate con un medicinale di confronto. Pertanto l'aumento del rischio di fratture per le donne in questo set di dati relativamente a pioglitazone risulta essere di 0,8 fratture per 100 pazienti-anno.

Nello studio sul rischio cardiovascolare PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%; 1,0 fratture per 100 pazienti-anno) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%; 0,5 fratture per 100 pazienti-anno) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con farmaco di confronto (2,1%).

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito un aumento del rischio di fratture simile tra uomini e donne.

Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine dei pazienti trattati con pioglitazone (vedere paragrafo 4.8).

Come conseguenza dell'aumentata azione dell'insulina, il trattamento con pioglitazone in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico può causare la ripresa dell'ovulazione. Queste pazienti possono essere a rischio di gravidanza. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza e se la paziente desidera intraprendere una gravidanza o se interviene una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6).

Pioglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) del citocromo P450 2C8. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Si devono considerare l'aggiustamento della dose di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete (vedere paragrafo 4.5).

Pioglitazone Zentiva contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La

cosomministrazione di pioglitazone con sulfoniluree non sembra influenzare la farmacocinetica della sulfonilurea. Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di alcun sottotipo del citocromo P450. Non sono attese interazioni con medicinali metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio antagonisti e inibitori della HMGC<sub>o</sub>A reductasi.

La co-somministrazione di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) ha comportato un aumento di 3 volte dell'AUC di pioglitazone. Poiché è possibile un aumento degli effetti indesiderati dose-correlati, può essere necessario diminuire la dose di pioglitazone quando gemfibrozil è somministrato in concomitanza. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di pioglitazone con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha comportato una diminuzione del 54% dell'AUC di pioglitazone. Può essere necessario aumentare la dose di pioglitazone quando la rifampicina è somministrata in concomitanza. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### **Gravidanza:**

Non sono disponibili dati adeguati sull'uomo per determinare la sicurezza di pioglitazone durante la gravidanza. Studi condotti sull'animale con pioglitazone hanno evidenziato un rallentamento dello sviluppo del feto. Questa osservazione è stata attribuita all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che si verifica durante la gravidanza riducendo quindi la disponibilità dei substrati metabolici per la crescita del feto. La rilevanza di un simile meccanismo nell'uomo non è chiara e pioglitazone non deve essere usato in gravidanza.

##### **Allattamento:**

Pioglitazone è stato ritrovato nel latte di ratti in allattamento. Non è noto se pioglitazone passi nel latte materno. Quindi, pioglitazone non deve essere somministrato in donne in allattamento.

##### **Fertilità:**

Negli studi sulla fertilità nell'animale non è stato osservato alcun effetto sulla copulazione, sulla fecondazione o sull'indice di fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pioglitazone non ha o ha un' influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti che presentano disturbi visivi devono essere prudenti quando guidano o usano macchinari.

#### 4.8 Effetti Indesiderati

Elenco delle reazioni avverse in tabella

Gli effetti indesiderati segnalati in misura maggiore (>0.5%) rispetto al placebo e in più di un caso isolato in pazienti che ricevevano pioglitazone in studi in doppio-cieco sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classificazione per sistemi e organi e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune (>1/10); comune (>1/100, < 1/10); non comune (> 1/1000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di sistemi ed organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di incidenza seguite da gravità decrescente.

Effetti indesiderati	Frequenza degli effetti indesiderati di pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Terapia combinata			
		Con metformina	Con sulfoniluree	Con metformina e sulfoniluree	Con insulina
<b>Infezioni ed infestazioni</b>					
Infezioni del tratto respiratorio superiore	Comune	Comune	Comune	Comune	Comune
Bronchite					Comune
Sinusite	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>					
Carcinoma della vescica	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					
Anemia		Comune			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					
Reazioni di ipersensibilità e reazioni allergiche <sup>1</sup>	Non nota	Non nota	Non nota	Non nota	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					
Ipoglicemia			Non comune	Molto comune	Comune
Aumento dell'appetito			Non comune		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
Ipoastenia	Comune	Comune	Comune	Comune	Comune
Cefalea		Comune	Non comune		
Capogiri			Comune		
Insonnia	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>					
Disturbi visivi <sup>2</sup>	Comune	Comune	Non comune		
Edema maculare <sup>3</sup>	Non nota	Non nota	Non nota	Non nota	Non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>					
vertigine			Non		

Effetti indesiderati	Frequenza degli effetti indesiderati di pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Terapia combinata			
		Con metformina	Con sulfoniluree	Con metformina e sulfoniluree	Con insulina
			comune		
<b>Patologie cardiache</b>					
Insufficienza cardiaca <sup>4</sup>					Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
Dispnea					Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
Flatulenza		Non comune	Comune		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
Sudorazione			Non comune		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					
Fratture ossee <sup>5</sup>	Comune	Comune	Comune	Comune	Comune
Artralgia		Comune		Comune	Comune
Dolore alla schiena					Comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>					
Ematuria		Comune			
Glicosuria			Non comune		
Proteinuria			Non comune		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					
Disfunzione erettile		Comune			

Effetti indesiderati	Frequenza degli effetti indesiderati di pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Terapia combinata			
		Con metformina	Con sulfoniluree	Con metformina e sulfoniluree	Con insulina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Edema					Molto comune
Affaticamento			Non comune		
Esami diagnostici					
Aumento ponderale <sup>6</sup>	Comune	Comune	Comune	Comune	Comune
Aumento della creatin fosfochinasi nel sangue				Comune	
Aumento della lattato-deidrogenasi			Non comune		
<a href="#">aumento dell'alanina aminotransferasi</a> <sup>7</sup>	Non nota	Non nota	Non nota	Non nota	Non nota

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

<sup>1</sup> Dopo commercializzazione sono stati segnalati reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con pioglitazone. Queste reazioni includono anafilassi, angioedema e orticaria.

<sup>2</sup> Disturbi visivi sono stati segnalati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche della glicemia dovuti ad un'alterazione temporanea della turgidità e dell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri agenti ipoglicemizzanti.

<sup>3</sup> È stato segnalato edema nel 6-9% dei pazienti trattati con pioglitazone per un anno in studi clinici controllati. Le percentuali di edema nei gruppi di confronto (sulfonilurea, metformina) sono stati del 2-5%. I casi di edema sono stati generalmente da lieve a moderata e di solito non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

<sup>4</sup> In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca segnalate con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea, ma era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone rispetto al placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. In pazienti che ricevevano pioglitazone e insulina, è stata osservata una percentuale maggiore di pazienti con insufficienza cardiaca in pazienti di età > 65 anni confrontati con quelli di età inferiore a 65 anni (9,7% confrontati con 4,0%). In pazienti trattati con insulina senza pioglitazone l'incidenza dell'insufficienza cardiaca era 8,2% in quelli ≥ 65 anni confrontati con il 4,0% nei pazienti con meno di 65 anni. L'insufficienza cardiaca è stata segnalata

nell'uso durante la commercializzazione di pioglitazone e più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca.

<sup>5</sup> È stata condotta un'analisi cumulativa degli effetti indesiderati di fratture ossee segnalate da studi clinici randomizzati, controllati verso medicinale di confronto, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni. Un'incidenza più elevata di fratture è stata osservata nelle donne trattate con pioglitazone (2,6%) rispetto a quelle trattate con medicinale di confronto (1,7%). Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (1,5%).

Nello studio PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (2,1%). Sono state riportate nell'esperienza post commercializzazione fratture sia nelle donne che negli uomini.

<sup>6</sup> In studi controllati con medicinale attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. Questo risultato è stato simile a quello osservato nel gruppo di confronto con sulfonilurea.

L'aumento di peso medio è stato di 1,5 kg negli studi in cui pioglitazone è stato associato a metformina e di 2,8 kg negli studi in cui pioglitazone è stato associato a sulfonilurea per più di un anno. Nei gruppi di confronto l'aggiunta di sulfonilurea a metformina ha determinato un aumento del peso medio di 1,3 kg e l'aggiunta di metformina a sulfonilurea ha determinato una perdita di peso medio di 1,0 kg.

<sup>7</sup> Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-marketing si sono manifestati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare.

Sebbene in casi molto rari siano stati segnalati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette.*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici i pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima segnalata di 120 mg/giorno per quattro giorni e successivamente 180 mg/giorno per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Si può verificare ipoglicemia in combinazione con sulfoniluree o insulina. In caso di sovradosaggio devono essere prese misure sintomatiche e di supporto generale.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, ipoglicemizzanti escluse le insuline. Codice ATC: A10BG03

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nel nucleo (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscoloscheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza.

Viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone vs gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come  $HbA1c \geq 8,0\%$  dopo i primi sei mesi di terapia). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tempo al fallimento del trattamento inferiore nei pazienti trattati con gliclazide, rispetto a quelli trattati con pioglitazone. A due anni, il controllo glicemico (definito come  $HbA1c < 8,0\%$ ) si è mantenuto nel 69% dei pazienti trattati con pioglitazone, in confronto al 50% dei pazienti trattati con gliclazide. In uno studio a due anni di terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunto a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media rispetto al basale  $HbA1c$  è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell' $HbA1c$  durante il secondo anno è stata inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide.

In uno studio controllato verso placebo, i pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante un periodo di 3 mesi di terapia ottimizzata con insulina sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo per 12 mesi. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto una riduzione media di  $HbA1c$  di 0,45% rispetto a quelli che hanno continuato la terapia con la sola insulina, e una riduzione della dose di insulina nel gruppo trattato con pioglitazone.

L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto.

In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale.

L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg vs placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, con aumenti piccoli ma non clinicamente significativi dei livelli di colesterolo LDL.

In studi clinici con una durata fino a due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e

gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia postprandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di outcome cardiovascolare, 5238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Approssimativamente un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere eleggibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

Sebbene lo studio non abbia raggiunto l'end point primario, che era un end-point composito di mortalità per tutte le cause, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore della gamba, rivascolarizzazione coronarica e della gamba, i risultati suggeriscono che non ci sono problemi cardiovascolari a lungo termine con l'uso di pioglitazone. Comunque, le incidenze di edema, aumento di peso ed insufficienza cardiaca erano aumentate. Non è stato osservato alcun aumento nella mortalità a causa di insufficienza cardiaca.

#### *Popolazione pediatrica*

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete mellito di tipo 2. Per le informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### ***Assorbimento:***

Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone immodificato generalmente si ottengono a 2 ore dalla somministrazione. Aumenti proporzionali della concentrazione plasmatica sono stati osservati per dosi da 2 a 60 mg. Lo steady-state si raggiunge dopo 4-7 giorni di somministrazione. Dosaggi ripetuti non si traducono in accumulo del farmaco o di metaboliti. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta è superiore all'80 %.

### ***Distribuzione:***

Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 0,25 l/kg. Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99 %).

### ***Biotrasformazione:***

Pioglitazone viene ampiamente metabolizzato dal fegato mediante idrossilazione dei gruppi metilenici alifatici.

Questo avviene soprattutto mediante il citocromo P450 2C8, sebbene altre isoforme possano essere coinvolte in minor grado. Tre dei sei metaboliti identificati sono attivi (M-II, M-III e M-IV). Quando sono presi in considerazione l'attività, le concentrazioni e il legame alle proteine, pioglitazone ed il metabolita M-III contribuiscono ugualmente all'efficacia. Su questa base il contributo di M-IV all'efficacia è approssimativamente tre volte quello di pioglitazone, mentre è minima l'efficacia relativa di M-II.

Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone inibisca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è nessuna induzione dei principali isoenzimi inducibili del P450 nell'uomo, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La somministrazione concomitante di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha causato un aumento o una diminuzione, rispettivamente, delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone (vedere paragrafo 4.5).

#### ***Eliminazione:***

Dopo la somministrazione orale di pioglitazone radiomarcato nell'uomo, la quota principale di sostanza marcata è stata recuperata nelle feci (55 %) e una minore quantità nelle urine (45 %). Negli animali, solamente una piccola quantità di pioglitazone immutato può essere rilevata nelle urine o nelle feci. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5-6 ore per pioglitazone immutato, e di 16-23 ore per i suoi metaboliti attivi totali.

#### ***Anziani:***

La farmacocinetica allo steady-state è simile in pazienti con età uguale o superiore a 65 anni ed in soggetti giovani.

#### ***Pazienti con compromissione della funzionalità renale:***

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il composto progenitore. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immutata.

#### ***Pazienti con compromissione della funzionalità epatica:***

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immutata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera consistente dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito ed infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni plasmatiche  $\leq 4$  volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è

stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria.

E' stato ipotizzato che la formazione e la presenza di calcoli urinari con successiva irritazione e iperplasia sia la base meccanicistica della risposta tumorigenica osservata nel ratto maschio. Uno studio meccanicistico a 24 mesi nei ratti maschi ha dimostrato che la somministrazione di pioglitzazione ha portato ad un aumento dell'incidenza di variazioni iperplastiche nella vescica. L'acidificazione della dieta ha ridotto significativamente, ma non ha abolito, l'incidenza di tumori. La presenza di microcristalli ha aggravato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa primaria di variazioni iperplastiche. La rilevanza per l'uomo degli effetti tumorigenici osservati nel ratto maschio non può essere esclusa. Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati con pioglitzazione fino a 12 mesi.

In un modello animale di poliposi edematosa familiare (PAF), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore al colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta.

Valutazione del rischio ambientale: non si prevede che l'uso clinico di pioglitzazione abbia un impatto sull'ambiente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Idrossipropilcellulosa  
Idrossipropil cellulosa parzialmente sostituita (LH-11)  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25C° nella confezione per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione in blister OPA/Alluminio/PVC/Alluminio contiene 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 196 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.

Viale Bodio, 37/B

20158 Milano

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### Pioglitazone Zentiva 15 mg compresse

14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694010

28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694022

30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694034

50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694046

56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694059

60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694061

84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694073

90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694085

98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694097

100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694109

112 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694111

120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694123

196 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694135

### Pioglitazone Zentiva 30 mg compresse

14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694147

28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694150

30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694162

50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694174

56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694186

60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694198

84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694200

90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694212

98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694224

100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694236

112 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694248

120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694251

196 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040694263

## 8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO