

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paglitaz 15 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 88,83 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese di colore da bianco a quasi bianco, tonde, con i bordi smussati e con impresso "15" su un lato della compressa (diametro 0,7 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 di 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, la 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 gradualmente 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 (vedi 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).

Pazienti con insufficienza 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.

Pazienti con insufficienza epatica

Pioglitazone non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedi 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 ancora 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 inghiottite con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Pioglitazone è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.,
- insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV),
- insufficienza epatica,
- chetoacidosi diabetica,
- carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica,
- ematuria macroscopica di natura 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 un'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 o 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 riportati 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 l'insulina che il pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Sono stati riportati nel post-marketing anche casi di edema periferico ed insufficienza cardiaca in pazienti con uso concomitante di pioglitazone e farmaci anti-infiammatori non steroidei, compresi gli inibitori selettivi della 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 di pioglitazone ed 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 ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i rischi ed i benefici deve essere considerato accuratamente negli anziani sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

Carcinoma della vescica

In una metanalisi 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 (95% CI; 1,11-6,31; P=0,029). Dopo avere escluso i pazienti nei quali l'esposizione al medicinale in studio era stata inferiore a 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 della 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 l'età, fumo, esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

I pazienti devono consultare immediatamente il proprio medico se durante il trattamento dovessero insorgere sintomi quali ematuria macroscopica, disuria o urgenza della minzione.

Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante l'esperienza post-marketing raramente è stata riportata 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, la terapia con il medicinale deve essere sospesa.

Aumento di peso

Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato aumento di peso dose correlato, che può essere dovuto ad accumulo di adiposi 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 riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione dell'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 dell'acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

Altro

In un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate 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 medicinale di confronto (2,1%).

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito un simile aumento del rischio di fratture sia negli uomini che nelle donne.

Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nei pazienti trattati con pioglitazone.

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 (vedi 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)

Le compresse di Paglitaz contengono lattosio monoidrato e quindi non devono essere somministrate a pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 co-somministrazione 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 HMGCoA reduttasi.

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 eventi avversi 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 altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che presentano disturbi visivi devono essere prudenti quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate 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 classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come:

- molto comune ($\geq 1/10$);
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- molto raro ($< 1/10.000$);
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

Tabella delle reazioni avverse

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
Infezioni ed infestazioni					
infezioni delle vie aeree superiori	comune	Comune	comune	comune	comune
Bronchite					comune
Sinusite	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie del sistema					

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
emolinfopoietico					
Anemia		Comune			
Disturbi del sistema immunitario					
Ipersensibilità e reazioni allergiche ¹	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					
Ipoglicemia			non comune	molto comu ne	comune
aumento dell'appetito			non comune		
Patologie del sistema nervoso					
ipo-estesia	comune	Comune	comune	comune	comune
Cefalea		Comune	non comune		
Capogiro			comune		
Insonnia	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie dell'occhio					
disturbi visivi ²	comune	Comune	non comune		
Edema maculare ³	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
Vertigini			non comune		
Patologie cardiache					
insufficienza cardiaca ⁴					comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					
Carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
Dispnea					comune
Patologie gastrointestinali					
Flatulenza		non comune	comune		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
Sudorazione			non comune		
Patologie del sistema					

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					
fratture ossee ⁵	comune	Comune	comune	comune	comune
Artralgia		Comune		comune	comune
dolore alla schiena					comune
Patologie renali e urinarie					
Ematuria		Comune			
Glicosuria			non comune		
Proteinuria			non comune		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					
disfunzione erettile		comune			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Edema					molto comune
Affaticamento			non comune		
Esami diagnostici					
aumento ponderale ⁶	comune	Comune	comune	comune	comune
aumento della creatina fosfochinasi nel sangue				comune	
aumento della lattico- deidrogenasi			non comune		
aumento della alanina aminotransferasi ⁷	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

¹ Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con pioglitazone dopo l'introduzione sul mercato. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema e orticaria.

² Disturbi visivi sono stati riportati 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

³ E' stato riportato 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 lievi a moderati e di solito non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

⁴ In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportate 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 questo studio, in pazienti che hanno ricevuto pioglitazone ed insulina, è stata osservata una più alta percentuale di pazienti con insufficienza cardiaca in quelli con età ≥ 65 anni, rispetto a pazienti con meno di 65 anni (9,7% rispetto a 4,0%). In pazienti in terapia con insulina senza pioglitazone, l'incidenza di insufficienza cardiaca è stata di 8,2% nei pazienti con età ≥ 65 anni, rispetto a 4,0% in pazienti con meno di 65 anni. E' stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, e più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

⁵ E' stata condotta un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate 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%).

⁶ 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.

⁷ 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 riportati 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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 riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Si può verificare ipoglicemia in combinazione con sulfoniluree o insulina.

Trattamento

In caso di sovradosaggio devono essere prese misure sintomatiche e di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, farmaci che riducono il glucosio ematico, escluse le insuline; codice ATC: A10BG03.

Meccanismo d'azione

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 muscolo scheletriche 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.

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia e sicurezza clinica

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 post-prandiale 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 prodotti medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACEinibitori, 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 esonerato il titolare dell'AIC dall'obbligo di presentare i risultati di studi con pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica affetta da Diabete Mellito di Tipo 2. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

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 medicinale 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.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza 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 medicinale originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immutata.

Insufficienza 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 costante 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 ≤ 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 insulinoresistenza 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 ed 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 pioglitazone ha determinato 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 esacerbato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa principale 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 pioglitazone fino a 12 mesi.

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

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA): non si prevede che l'uso clinico di pioglitazone abbia un impatto sull'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa (E463)
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister (OPA/Al/PVC-foglio di alluminio): 14, 28, 30, 56, 60, 90 e 98 compresse in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

14 compresse: EU/1/11/721/001
28 compresse: EU/1/11/721/002
30 compresse: EU/1/11/721/003
56 compresse: EU/1/11/721/004
60 compresse: EU/1/11/721/005
90 compresse: EU/1/11/721/006
98 compresse: EU/1/11/721/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21/3/2012
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paglitaz 30 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di pioglitazone (come cloridrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 176,46 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse di colore da bianco a quasi bianco, tonde, con i bordi smussati (diametro 0,8 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 di 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, la 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 gradualmente 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 (vedi 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).

Pazienti con insufficienza 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.

Pazienti con insufficienza epatica

Pioglitazone non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedi 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 ancora 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 inghiottite con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Pioglitazone è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.,
- insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV),
- insufficienza epatica,
- chetoacidosi diabetica,
- carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica,
- ematuria macroscopica di natura 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 un'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 o 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 riportati 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 l'insulina e che il pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema.

Sono stati riportati nel post-marketing anche casi di edema periferico ed insufficienza cardiaca in pazienti con uso concomitante di pioglitazone e farmaci anti-infiammatori non steroidei, compresi gli inibitori selettivi della 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 di pioglitazone ed 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 ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i rischi ed i benefici deve essere considerato accuratamente negli anziani sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

Carcinoma della vescica

In una metanalisi 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 (95% CI; 1,11-6,31; P=0,029). Dopo avere escluso i pazienti nei quali l'esposizione al medicinale 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 della 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 l'età, fumo, esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

I pazienti devono consultare immediatamente il proprio medico se durante il trattamento dovessero insorgere sintomi quali ematuria macroscopica, disuria o urgenza della minzione.

Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante l'esperienza post-marketing raramente è stata riportata 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, la terapia con il medicinale deve essere sospesa.

Aumento di peso

Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato aumento di peso dose correlato, che può essere dovuto ad accumulo di adiposi 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 riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione dell'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 dell'acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

Altro

In un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate 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 medicinale di confronto (2,1%).

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito un simile aumento del rischio di fratture sia negli uomini che nelle donne.

Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nei pazienti trattati con pioglitazone.

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 (vedi 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)

Le compresse di Paglitaz contengono lattosio monoidrato e quindi non devono essere somministrate a pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 co-somministrazione 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 HMGCoA reduttasi.

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 eventi avversi 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 altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che presentano disturbi visivi devono essere prudenti quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate 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 classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come:

- molto comune ($\geq 1/10$);
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- molto raro ($< 1/10.000$);
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

Tabella delle reazioni avverse

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con Metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
Infezioni ed infestazioni					
infezioni delle vie aeree superiori	comune	Comune	comune	comune	Comune
bronchite					Comune
sinusite	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico					
anemia		Comune			
Disturbi del sistema immunitario					

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con Metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
Ipersensibilità e reazioni allergiche ¹	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					
ipoglicemia			non comune	molto comune	Comune
aumento dell'appetito			non comune		
Patologie del sistema nervoso					
ipo-estesia	comune	Comune	comune	comune	Comune
cefalea		Comune	non comune		
capogiro			comune		
insonnia	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie dell'occhio					
disturbi visivi ²	comune	Comune	non comune		
edema maculare ³	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
vertigini			non comune		
Patologie cardiache					
insufficienza cardiaca ⁴					Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					
Carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
dispnea					Comune
Patologie gastrointestinali					
flatulenza		non comune	comune		
Patologie della cute e del tessuto					

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con Metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
sottocutaneo					
sudorazione			non comune		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					
fratture ossee ⁵	comune	Comune	comune	comune	Comune
artralgia		Comune		comune	Comune
dolore alla schiena					Comune
Patologie renali e urinarie					
Ematuria		Comune			
glicosuria			non comune		
proteinuria			non comune		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					
disfunzione erettile		Comune			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
edema					molto comune
affaticamento			non comune		
Esami diagnostici					
aumento ponderale ⁶	comune	Comune	comune	comune	Comune
aumento della creatina fosfochinasi nel sangue				comune	
aumento della lattico-deidrogenasi			non comune		
aumento della alanina aminotransferasi ⁷	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

¹ Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con pioglitazone dopo l'introduzione sul mercato. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema e orticaria.

² Disturbi visivi sono stati riportati 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

³ E' stato riportato 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 moderati e di solito non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

⁴ In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportate 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 questo studio, in pazienti che hanno ricevuto pioglitazone ed insulina, è stata osservata una più alta percentuale di pazienti con insufficienza cardiaca in quelli con età ≥ 65 anni, rispetto a pazienti con meno di 65 anni (9,7% rispetto a 4,0%). In pazienti in terapia con insulina senza pioglitazone, l'incidenza di insufficienza cardiaca è stata di 8,2% nei pazienti con età ≥ 65 anni, rispetto a 4,0% in pazienti con meno di 65 anni. E' stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, e più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

⁵ E' stata condotta un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate 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%).

⁶ 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.

⁷ 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 riportati 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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 riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Si può verificare ipoglicemia in combinazione con sulfoniluree o insulina.

Trattamento

In caso di sovradosaggio devono essere prese misure sintomatiche e di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, farmaci che riducono il glucosio ematico, escluse le insuline; codice ATC: A10BG03.

Meccanismo d'azione

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 muscolo scheletriche 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.

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia e sicurezza clinica

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 post-prandiale 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 prodotti medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACEinibitori, 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 esonerato il titolare dell'AIC dall'obbligo di presentare i risultati di studi con pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica affetta da Diabete Mellito di Tipo 2. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone immutato 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 medicinale 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 immodificato può essere rilevata nelle urine o nelle feci. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5-6 ore per pioglitazone immodificato, 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.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza 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 medicinale originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata.

Insufficienza epatica

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, 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 costante 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 ≤ 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 insulinoresistenza 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 ed 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 pioglitazone ha determinato 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 esacerbato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa principale 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 pioglitazone fino a 12 mesi.

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

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment*, ERA): non si prevede che l'uso clinico di pioglitazone abbia un impatto sull'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa (E463)
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister (OPA/Al/PVC-foglio di alluminio): 14, 28, 30, 56, 60, 90 e 98 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento..

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

14 compresse: EU/1/11/721/008

28 compresse: EU/1/11/721/009

30 compresse: EU/1/11/721/010

56 compresse: EU/1/11/721/011

60 compresse: EU/1/11/721/012

90 compresse: EU/1/11/721/013

98 compresse: EU/1/11/721/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21/3/2012

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paglitaz 45 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 45 mg di pioglitazone (come cloridrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 264,68 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese di colore da bianco a quasi bianco, tonde, con i bordi smussati con impresso "45" su un lato della compressa (diametro 10,0 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 di 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, la 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 gradualmente 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 (vedi 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).

Pazienti con insufficienza 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.

Pazienti con insufficienza epatica

Pioglitazone non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedi 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 ancora 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 inghiottite con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Pioglitazone è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.,
- insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV),
- insufficienza epatica,
- chetoacidosi diabetica,
- carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica,
- ematuria macroscopica di natura 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 un'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 o 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 riportati 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 l'insulina che il pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Sono stati riportati nel post-marketing anche casi di edema periferico ed insufficienza cardiaca in pazienti con uso concomitante di pioglitazone e farmaci anti-infiammatori non steroidei, compresi gli inibitori selettivi della 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 di pioglitazone ed 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 ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i rischi ed i benefici deve essere considerato accuratamente negli anziani sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

Carcinoma della vescica

In una metanalisi 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 (95% CI; 1,11-6,31; P=0,029). Dopo avere escluso i pazienti nei quali l'esposizione al medicinale 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 della 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 l'età, fumo, esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

I pazienti devono consultare immediatamente il proprio medico se durante il trattamento dovessero insorgere sintomi quali ematuria macroscopica, disuria o urgenza della minzione.

Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante l'esperienza post-marketing raramente è stata riportata 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, la terapia con il medicinale deve essere sospesa.

Aumento di peso

Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato aumento di peso dose correlato, che può essere dovuto ad accumulo di adipi 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 riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione dell'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 dell'acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

Altro

In un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate 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 medicinale di confronto (2,1%).

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito un simile aumento del rischio di fratture sia negli uomini che nelle donne.

Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nei pazienti trattati con pioglitazone.

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 (vedi 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).

Le compresse di Paglitaz contengono lattosio monoidrato e quindi non devono essere somministrate a pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 co-somministrazione 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 HMGCoA reduttasi.

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 eventi avversi 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 altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che presentano disturbi visivi devono essere prudenti quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate 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 classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come:

- molto comune ($\geq 1/10$);
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- molto raro ($< 1/10.000$);
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

Tabella delle reazioni avverse

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
Infezioni ed infestazioni					
infezioni delle vie aeree superiori	Comune	Comune	comune	comune	Comune
bronchite					Comune
sinusite	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie del					

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
sistema emolinfopoietico					
anemia		Comune			
Disturbi del sistema immunitario					
Ipersensibilità e reazioni allergiche ¹	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					
ipoglicemia			non comune	molto comune	Comune
aumento dell'appetito			non comune		
Patologie del sistema nervoso					
ipo-estesia	Comune	Comune	comune	comune	comune
cefalea		Comune	non comune		
capogiro			comune		
insonnia	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie dell'occhio					
disturbi visivi ²	Comune	Comune	non comune		
edema maculare ³	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
vertigini			non comune		
Patologie cardiache					
insufficienza cardiaca ⁴					Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					
Carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
dispnea					Comune
Patologie					

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
gastrointestinali					
flatulenza		non comune	comune		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
sudorazione			non comune		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					
fratture ossee ⁵	Comune	Comune	comune	comune	comune
artralgia		Comune		comune	comune
dolore alla schiena					comune
Patologie renali e urinarie					
ematuria		Comune			
glicosuria			con comune		
proteinuria			non comune		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					
disfunzione erettile		Comune			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
edema					molto comune
affaticamento			non comune		
Esami diagnostici					
aumento ponderale ⁶	Comune	Comune	comune	comune	comune
aumento della creatina fosfochinasi nel sangue				comune	
aumento della lattico- deidrogenasi			non comune		
aumento della alanina	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
aminotransferasi ⁷					

Descrizione di reazioni avverse selezionate

¹ Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con pioglitazone dopo l'introduzione sul mercato. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema e orticaria.

² Disturbi visivi sono stati riportati 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

³ E' stato riportato 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 lievi a moderate e di solito non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

⁴ In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportate 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 questo studio, in pazienti che hanno ricevuto pioglitazone ed insulina, è stata osservata una più alta percentuale di pazienti con insufficienza cardiaca in quelli con età ≥ 65 anni, rispetto a pazienti con meno di 65 anni (9,7% rispetto a 4,0%). In pazienti in terapia con insulina senza pioglitazone, l'incidenza di insufficienza cardiaca è stata di 8,2% nei pazienti con età ≥ 65 anni, rispetto a 4,0% in pazienti con meno di 65 anni. E' stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, e più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

⁵ E' stata condotta un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate 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%).

⁶ 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.

⁷ 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 riportati 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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 riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Si può verificare ipoglicemia in combinazione con sulfoniluree o insulina.

Trattamento

In caso di sovradosaggio devono essere prese misure sintomatiche e di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, farmaci che riducono il glucosio ematico, escluse le insuline; codice ATC: A10BG03.

Meccanismo d'azione

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 muscolo scheletriche 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.

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia e sicurezza clinica

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 post-prandiale 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 prodotti medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACEinibitori, 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 esonerato il titolare dell'AIC dall'obbligo di presentare i risultati di studi con pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica affetta da Diabete Mellito di Tipo 2. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

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 medicinale 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 immodificato può essere rilevata nelle urine o nelle feci. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5-6 ore per pioglitazone immodificato, 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.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza 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 medicinale originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata.

Insufficienza epatica

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, 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 costante 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 ≤ 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 insulinoresistenza 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 ed 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 pioglitazone ha determinato 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 esacerbato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa principale 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 pioglitazone fino a 12 mesi.

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

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA): non si prevede che l'uso clinico di pioglitazone abbia un impatto sull'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa (E463)
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister (OPA/Al/PVC-foglio di alluminio): 14, 28, 30, 56, 60, 90 e 98 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento..

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

14 compresse: EU/1/11/721/015

28 compresse: EU/1/11/721/016

30 compresse: EU/1/11/721/017

56 compresse: EU/1/11/721/018

60 compresse: EU/1/11/721/019

90 compresse: EU/1/11/721/020

98 compresse: EU/1/11/721/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21/3/2012

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la presentazione degli PSUR non è richiesta per questo medicinale. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR per questo medicinale se il medicinale è inserito nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Ulteriori misure di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire il materiale educativo rivolto a tutti i medici che presumibilmente potranno prescrivere/utilizzare pioglitazone. Prima della distribuzione della guida per il prescrittore in ciascun Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i contenuti e il formato, assieme ad un piano di comunicazione, con le autorità nazionali competenti .

- Il materiale educativo ha lo scopo di rafforzare la consapevolezza degli importanti rischi identificati di carcinoma della vescica ed insufficienza cardiaca, nonché le raccomandazioni generali volte ad ottimizzare il margine rischio-beneficio per il paziente.
- Il materiale educativo per il medico deve comprendere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, il Foglio illustrativo e una Guida per il Prescrittore.

La Guida per il Prescrittore deve evidenziare quanto segue:

- i criteri di selezione dei pazienti, includendo che pioglitazone non deve essere usato come terapia di prima linea ed enfatizzando la necessità di controllare regolarmente il beneficio del trattamento
- il rischio di carcinoma della vescica e i consigli rilevanti volti a minimizzare il rischio
- il rischio di insufficienza cardiaca e i consigli rilevanti volti a minimizzare il rischio
- cautela nell'uso negli anziani alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare, carcinoma della vescica, fratture ed insufficienza cardiaca)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE SCATOLA PIEGHEVOLE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Paglitaz 15 mg compresse

Pioglitazone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

14 compresse

28 compresse

30 compresse

56 compresse

60 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

14 compresse: EU/1/11/721/001
28 compresse: EU/1/11/721/002
30 compresse: EU/1/11/721/003
56 compresse: EU/1/11/721/004
60 compresse: EU/1/11/721/005
90 compresse: EU/1/11/721/006
98 compresse: EU/1/11/721/007

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Paglitaz 15 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Paglitaz 15 mg compresse

Pioglitazone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE SCATOLA PIEGHEVOLE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Paglitaz 30 mg compresse

Pioglitazone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 30 mg di pioglitazone (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

14 compresse

28 compresse

30 compresse

56 compresse

60 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

14 compresse: EU/1/11/721/008
28 compresse: EU/1/11/721/009
30 compresse: EU/1/11/721/010
56 compresse: EU/1/11/721/011
60 compresse: EU/1/11/721/012
90 compresse: EU/1/11/721/013
98 compresse: EU/1/11/721/014

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Paglitaz 30 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Paglitaz 30 mg compresse

Pioglitazone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE SCATOLA PIEGHEVOLE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Paglitaz 45 mg compresse

Pioglitazone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 45 mg di pioglitazone (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

14 compresse

28 compresse

30 compresse

56 compresse

60 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

14 compresse: EU/1/11/721/015
28 compresse: EU/1/11/721/016
30 compresse: EU/1/11/721/017
56 compresse: EU/1/11/721/018
60 compresse: EU/1/11/721/019
90 compresse: EU/1/11/721/020
98 compresse: EU/1/11/721/021

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Paglitaz 45 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Paglitaz 45 mg compresse

Pioglitazone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Paglitaz 15 mg compresse

Pioglitazone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Paglitaz e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Paglitaz
3. Come prendere Paglitaz
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Paglitaz
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Paglitaz e a che cosa serve

Paglitaz contiene pioglitazone. È un medicinale anti-diabetico usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente), quando la metformina non è adatta o non ha funzionato adeguatamente. Questo tipo di diabete insorge di solito negli adulti.

Paglitaz aiuta a controllare il livello di zucchero nel sangue quando è affetto da diabete di tipo 2 aiutando l'organismo a fare un uso migliore dell'insulina prodotta. Il medico verificherà se Paglitaz funziona 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Paglitaz può essere usato da solo in pazienti che non sono in grado di assumere metformina, e dove la terapia a base di dieta ed esercizio fisico non ha portato al controllo della glicemia, oppure può essere aggiunto ad altre terapie (come la metformina, una sulfonilurea o l'insulina), che non hanno fornito un controllo sufficiente della glicemia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Paglitaz

Non prenda Paglitaz

- se è ipersensibile (allergico) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di insufficienza cardiaca o ha sofferto di insufficienza cardiaca in passato.
- se soffre di disturbi al fegato.
- se ha sofferto di chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete che causa una rapida perdita di peso, nausea o vomito).
- se ha o ha mai avuto carcinoma della vescica (tumore della vescica).
- se ha sangue nell'urina per cui il medico non ha ancora effettuato accertamenti.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Paglitaz.

- se trattiene acqua (ritenzione di fluidi) o ha problemi di insufficienza cardiaca, specialmente se ha più di 75 anni. Deve inoltre informare il medico se assume medicinali anti-infiammatori, i quali possono anche causare ritenzione di fluidi e gonfiore.

- se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio).
- se ha cisti alle ovaie (sindrome dell'ovaio policistico). La probabilità di che si instauri una gravidanza può aumentare, perché l'ovulazione potrebbe riprendere quando assume Paglitaz. Se questo è il suo caso, ricorra ad un mezzo contraccettivo adeguato per evitare il rischio di una gravidanza non programmata.
- se ha problemi al fegato o al cuore. Prima di iniziare ad assumere Paglitaz le verrà effettuato un esame del sangue per verificare la funzionalità del fegato. È possibile che questo esame venga ripetuto periodicamente. Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o precedente ictus che sono stati trattati con Paglitaz e insulina hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico appena possibile se manifesta segni di insufficienza cardiaca come un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se assume Paglitaz con altri medicinali per il diabete, è più probabile che il livello di zucchero nel sangue possa ridursi al di sotto del livello normale (ipoglicemia).

Può anche presentare una riduzione della conta dei globuli del sangue (anemia).

Fratture ossee

È stato riscontrato un numero più alto di fratture ossee nei pazienti, in particolare nelle donne che assumono pioglitazone. Il suo medico ne terrà conto quando tratta il suo diabete.

Bambini e adolescenti

L'uso nei bambini al di sotto dei 18 anni non è consigliato.

Altri medicinali e Paglitaz

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Di norma, può continuare a prendere altri medicinali mentre è in trattamento con Paglitaz. Tuttavia, è probabile che alcuni medicinali in particolare influenzino la quantità di zucchero nel sangue:

- gemfibrozil (usato per ridurre i livelli di colesterolo)
- rifampicina (usato per trattare la tubercolosi ed altre infezioni)

Informi il medico o farmacista se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali. Il livello di zucchero nel sangue verrà controllato ed è possibile che la dose di Paglitaz debba essere modificata.

Paglitaz con cibi e bevande

Può prendere le compresse con o senza cibo. Deve assumere le compresse con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere usare questo medicinale. Il medico le consiglierà di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Pioglitazone non ha effetti sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari, ma faccia attenzione se presenta disturbi alla vista.

Paglitaz contiene lattosio monoidrato.

Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Paglitaz.

3. Come prendere Paglitaz

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se

ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Deve essere presa una compressa una volta al giorno. Se necessario, il medico potrà dirle di prendere una dose diversa. Se ha l'impressione che l'effetto di Paglitaz sia troppo debole, ne parli al medico.

Quando le compresse di Paglitaz sono assunte in combinazione con altri medicinali usati per il trattamento del diabete (quali insulina, clorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide) il medico le dirà se è necessario prendere una dose minore degli altri medicinali.

Il medico le chiederà di effettuare esami del sangue periodicamente durante il trattamento con Paglitaz. Questo è per controllare il normale funzionamento del fegato.

Se sta seguendo una dieta per diabetici, deve continuarla mentre sta prendendo Paglitaz. Il peso deve essere controllato ad intervalli regolari; se il peso aumenta, informi il medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Uso nei bambini sotto i 18 anni non è raccomandato.

Se prende più compresse di Paglitaz di quanto deve

Se prende accidentalmente troppe compresse di Paglitaz, o se un'altra persona o un bambino prende le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista. Il livello di zucchero nel sangue potrebbe diminuire al di sotto dei livelli normali e può essere aumentato tramite l'assunzione di zucchero. È consigliabile portare con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Se dimentica di prendere le compresse di Paglitaz

Cerchi di prendere Paglitaz tutti i giorni come prescritto. Tuttavia, se dimentica di prendere una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se interrompe il trattamento con Paglitaz

Paglitaz deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Paglitaz, è possibile che il livello di zucchero nel sangue aumenti. Parli con il medico prima di sospendere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

In particolare, in alcuni pazienti si sono manifestati i seguenti effetti indesiderati gravi:

Si sono manifestati casi comuni (può interessare fino a 1 persona su 10) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano Paglitaz in combinazione con insulina. I sintomi sono un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema). Se manifesta qualcuno di questi sintomi, soprattutto se ha più di 65 anni, richieda immediatamente un consulto medico.

Si sono manifestati casi non comuni di carcinoma della vescica (tumore della vescica) (può interessare fino a 1 persona su 100 nei pazienti in trattamento con Paglitaz. I segni ed i sintomi comprendono sangue nell'urina, dolore durante la minzione o l'improvvisa necessità di urinare. Se manifesta qualcuno di questi sintomi, ne parli con il medico il prima possibile.

Si sono manifestati casi molto comuni di gonfiore localizzato (edema) in pazienti che assumevano Paglitaz in combinazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

Sono stati riferiti casi comuni (può interessare fino a 1 persona su 10) di fratture ossee nelle donne che assumevano Paglitaz. Se manifesta questo effetto collaterale, informi quanto prima il medico.

È stata anche riportata visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio (frequenza non nota) in pazienti che assumevano Paglitaz. Informi il medico il prima possibile se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta. Informi il medico il prima possibile anche se presenta già visione offuscata e il sintomo peggiora.

Sono state segnalate reazioni allergiche (frequenza non nota) in pazienti che assumevano Pioglitazone. Se ha una reazione allergica grave, che comprende l'orticaria e gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola che può determinare difficoltà a respirare o a deglutire, interrompa l'assunzione di questo medicinale e ne parli con il medico il più presto possibile.

Gli altri effetti indesiderati che si sono manifestati in alcuni pazienti che prendevano Paglitaz sono:

comuni (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni respiratorie
- visione anormale
- aumento di peso
- intorpidimento

non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infiammazione dei seni paranasali (sinusite)
- difficoltà a dormire (insonnia)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base ai dati disponibili)

- aumento degli enzimi del fegato.
- reazioni allergiche

Gli altri effetti indesiderati che si sono manifestati in alcuni pazienti quando hanno assunto Paglitaz assieme ad altri medicinali antidiabetici sono:

molto comuni (può interessare più di un persona su 10)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- capogiro
- dolore alle articolazioni
- impotenza
- mal di schiena
- respiro corto
- una piccola riduzione della conta dei globuli rossi nel sangue
- flatulenza

non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100)

- zucchero nelle urine, proteine nelle urine
- aumento degli enzimi
- sensazione di giramento di testa (vertigini)
- sudorazione
- stanchezza
- aumento dell'appetito

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 riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Paglitaz

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Paglitaz

- Il principio attivo è pioglitazone. Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa (E463), croscarmellosa sodica e magnesio stearato (E572).

Descrizione dell'aspetto di Paglitaz e contenuto della confezione

Compresse di colore da bianco a quasi bianco, tonde, con i bordi smussati, con impresso '15' su un lato della compressa (diametro 7,0 mm).

Le compresse sono disponibili in blister, in scatole da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Produttore

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

02 3300 8841 Tel:

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <MM/AAAA>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Paglitaz 30 mg compresse

Pioglitazone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Paglitaz e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Paglitaz
3. Come prendere Paglitaz
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Paglitaz
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Paglitaz e a che cosa serve

Paglitaz contiene pioglitazone. È un medicinale anti-diabetico usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente), quando la metformina non è adatta o non ha funzionato adeguatamente. Questo tipo di diabete insorge di solito negli adulti.

Paglitaz aiuta a controllare il livello di zucchero nel sangue quando è affetto da diabete di tipo 2 aiutando l'organismo a fare un uso migliore dell'insulina prodotta. Il medico verificherà se Paglitaz funziona 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Paglitaz può essere usato da solo in pazienti che non sono in grado di assumere metformina, e dove la terapia a base di dieta ed esercizio fisico non ha portato al controllo della glicemia, oppure può essere aggiunto ad altre terapie (come la metformina, una sulfonilurea o l'insulina), che non hanno fornito un controllo sufficiente della glicemia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Paglitaz

Non prenda Paglitaz

- se è ipersensibile (allergico) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di insufficienza cardiaca o ha sofferto di insufficienza cardiaca in passato.
- se soffre di disturbi al fegato.
- se ha sofferto di chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete che causa una rapida perdita di peso, nausea o vomito).
- se ha o ha mai avuto carcinoma della vescica (tumore della vescica).
- se ha sangue nell'urina per cui il medico non ha ancora effettuato accertamenti.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Paglitaz.

- se trattiene acqua (ritenzione di fluidi) o ha problemi di insufficienza cardiaca, specialmente se ha più di 75 anni. Deve inoltre informare il medico se assume medicinali anti-infiammatori, i quali possono anche causare ritenzione di fluidi e gonfiore.

- se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio).
- se ha cisti alle ovaie (sindrome dell'ovaio policistico). La probabilità che si instauri una gravidanza può aumentare, perché l'ovulazione potrebbe riprendere quando assume Paglitaz. Se questo è il suo caso, ricorra ad un mezzo contraccettivo adeguato per evitare il rischio di una gravidanza non programmata.
- se ha problemi al fegato o al cuore. Prima di iniziare ad assumere Paglitaz le verrà effettuato un esame del sangue per verificare la funzionalità del fegato. È possibile che questo esame venga ripetuto periodicamente. Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o precedente ictus che sono stati trattati con Paglitaz e insulina hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico appena possibile se manifesta segni di insufficienza cardiaca come un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se assume Paglitaz con altri medicinali per il diabete, è più probabile che il livello di zucchero nel sangue possa ridursi al di sotto del livello normale (ipoglicemia).

Può anche presentare una riduzione della conta dei globuli del sangue (anemia).

Fratture ossee

È stato riscontrato un numero più alto di fratture ossee nei pazienti, in particolare nelle donne che assumono pioglitazone. Il suo medico ne terrà conto quando tratta il suo diabete.

Bambini e adolescenti

L'uso nei bambini al di sotto dei 18 anni non è consigliato.

Altri medicinali e Paglitaz

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Di norma, può continuare a prendere altri medicinali mentre è in trattamento con Paglitaz. Tuttavia, è probabile che alcuni medicinali in particolare influenzino la quantità di zucchero nel sangue:

- gemfibrozil (usato per ridurre i livelli di colesterolo)
- rifampicina (usato per trattare la tubercolosi ed altre infezioni)

Informi il medico o farmacista se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali. Il livello di zucchero nel sangue verrà controllato ed è possibile che la dose di Paglitaz debba essere modificata.

Paglitaz con cibi e bevande

Può prendere le compresse con o senza cibo. Deve assumere le compresse con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Il medico le consiglierà di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Pioglitazone non ha effetti sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari, ma faccia attenzione se presenta disturbi alla vista.

Paglitaz contiene lattosio monoidrato. Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Paglitaz.

3. Come prendere Paglitaz

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Deve essere presa una compressa una volta al giorno. Se necessario, il medico potrà dirle di prendere una dose diversa. Se ha l'impressione che l'effetto di Paglitaz sia troppo debole, ne parli al medico.

Quando le compresse di Paglitaz sono assunte in combinazione con altri medicinali usati per il trattamento del diabete (quali insulina, clorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide) il medico le dirà se è necessario prendere una dose minore degli altri medicinali.

Il medico le chiederà di effettuare esami del sangue periodicamente durante il trattamento con Paglitaz. Questo è per controllare il normale funzionamento del fegato.

Se sta seguendo una dieta per diabetici, deve continuarla mentre sta prendendo Paglitaz.

Il peso deve essere controllato ad intervalli regolari; se il peso aumenta, informi il medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'uso nei bambini sotto i 18 anni non è raccomandato.

Se prende più compresse di Paglitaz di quanto deve

Se prende accidentalmente troppe compresse di Paglitaz, o se un'altra persona o un bambino prende le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista. Il livello di zucchero nel sangue potrebbe diminuire al di sotto dei livelli normali e può essere aumentato tramite l'assunzione di zucchero. È consigliabile portare con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Se dimentica di prendere le compresse di Paglitaz

Cerchi di prendere Paglitaz tutti i giorni come prescritto. Tuttavia, se dimentica di prendere una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se interrompe il trattamento con Paglitaz

Paglitaz deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Paglitaz, è possibile che il livello di zucchero aumenti nel sangue. Parli con il medico prima di sospendere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

In particolare, in alcuni pazienti si sono manifestati i seguenti effetti indesiderati gravi:

Si sono manifestati casi comuni (può interessare fino a 1 persona su 10) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano Paglitaz in combinazione con insulina. I sintomi sono un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema). Se manifesta qualcuno di questi sintomi, soprattutto se ha più di 65 anni, richieda immediatamente un consulto medico.

Si sono manifestati casi non comuni di carcinoma della vescica (tumore della vescica) (può interessare fino a 1 persona su 100) nei pazienti in trattamento con Paglitaz. I segni ed i sintomi comprendono sangue nell'urina, dolore durante la minzione o l'improvvisa necessità di urinare. Se manifesta qualcuno di questi sintomi, ne parli con il medico il prima possibile.

Si sono manifestati casi molto comuni di gonfiore localizzato (edema) in pazienti che assumevano Paglitaz in combinazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

Sono stati riferiti casi comuni (può interessare fino a 1 persona su 10) di fratture ossee nelle donne che assumevano Paglitaz. Se manifesta questo effetto collaterale, informi quanto prima il medico.

È stata anche riportata visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio (frequenza non nota) in pazienti che assumevano Paglitaz. Informi il medico il prima possibile se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta. Informi il medico il prima possibile anche se presenta già visione offuscata e il sintomo peggiora.

Sono state segnalate reazioni allergiche (frequenza non nota) in pazienti che assumevano Paglitaz. Se ha una reazione allergica grave, che comprende l'orticaria e gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola che può determinare difficoltà a respirare o a deglutire, interrompa l'assunzione di questo medicinale e ne parli con il medico il più presto possibile.

Gli altri effetti indesiderati che si sono manifestati in alcuni pazienti che prendevano Paglitaz sono:

comuni (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni respiratorie
- visione anormale
- aumento di peso
- intorpidimento

non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infiammazione dei seni paranasali (sinusite)
- difficoltà a dormire (insonnia)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base ai dati disponibili)

- aumento degli enzimi del fegato.
- reazioni allergiche

Gli altri effetti indesiderati che si sono manifestati in alcuni pazienti quando hanno assunto Paglitaz assieme ad altri medicinali antidiabetici sono:

molto comuni (può interessare più di un persona su 10)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- capogiro
- dolore alle articolazioni
- impotenza
- mal di schiena
- respiro corto
- una piccola riduzione della conta dei globuli rossi nel sangue
- flatulenza

non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100)

- zucchero nelle urine, proteine nelle urine
- aumento degli enzimi
- sensazione di giramento di testa (vertigini)
- sudorazione
- stanchezza
- aumento dell'appetito

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 riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Paglitaz

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Paglitaz

- Il principio attivo è pioglitazone. Ogni compressa contiene 30 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa (E463), croscarmellosa sodica e magnesio stearato (E572).

Descrizione dell'aspetto di Paglitaz e contenuto della confezione

Compresse di colore da bianco a quasi bianco, tonde, con i bordi smussati (diametro 8,0 mm).

Le compresse sono disponibili in blister, in scatole da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Produttore

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

02 3300 8841 Tel:

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <MM/AAAA>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Paglitaz 45 mg compresse

Pioglitazone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4..

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Paglitaz e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Paglitaz
3. Come prendere Paglitaz
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Paglitaz
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Paglitaz e a che cosa serve

Paglitaz contiene pioglitazone. È un medicinale anti-diabetico usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente), quando la metformina non è adatta o non ha funzionato adeguatamente. Questo tipo di diabete insorge di solito negli adulti.

Paglitaz aiuta a controllare il livello di zucchero nel sangue quando è affetto da diabete di tipo 2 aiutando l'organismo a fare un uso migliore dell'insulina prodotta. Il medico verificherà se Paglitaz funziona 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Paglitaz può essere usato da solo in pazienti che non sono in grado di assumere metformina, e dove la terapia a base di dieta ed esercizio fisico non ha portato al controllo della glicemia, oppure può essere aggiunto ad altre terapie (come la metformina, una sulfonilurea o l'insulina), che non hanno fornito un controllo sufficiente della glicemia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Paglitaz

Non prenda Paglitaz

- se è ipersensibile (allergico) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di insufficienza cardiaca o ha sofferto di insufficienza cardiaca in passato.
- se soffre di disturbi al fegato.
- se ha sofferto di chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete che causa una rapida perdita di peso, nausea o vomito).
- se ha o ha mai avuto carcinoma della vescica (tumore della vescica).
- se ha sangue nell'urina per cui il medico non ha ancora effettuato accertamenti.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Paglitaz.

- se trattiene acqua (ritenzione di fluidi) o ha problemi di insufficienza cardiaca, specialmente se ha più di 75 anni. Deve inoltre informare il medico se assume medicinali anti-infiammatori, i quali possono anche causare ritenzione di fluidi e gonfiore.

- se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio).
- se ha cisti alle ovaie (sindrome dell'ovaio policistico). La probabilità che si instauri una gravidanza può aumentare, perché l'ovulazione potrebbe riprendere quando assume Paglitaz. Se questo è il suo caso, ricorra ad un mezzo contraccettivo adeguato per evitare il rischio di una gravidanza non programmata.
- se ha problemi al fegato o al cuore. Prima di iniziare ad assumere Paglitaz le verrà effettuato un esame del sangue per verificare la funzionalità del fegato. È possibile che questo esame venga ripetuto periodicamente. Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o precedente ictus che sono stati trattati con Paglitaz e insulina hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico appena possibile se manifesta segni di insufficienza cardiaca come un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se assume Paglitaz con altri medicinali per il diabete, è più probabile che il livello di zucchero nel sangue possa ridursi al di sotto del livello normale (ipoglicemia).

Può anche presentare una riduzione della conta dei globuli del sangue (anemia).

Fratture ossee

È stato riscontrato un numero più alto di fratture ossee nei pazienti, in particolare nelle donne che assumono pioglitazone. Il suo medico ne terrà conto quando tratta il suo diabete.

Bambini e adolescenti

L'uso nei bambini al di sotto dei 18 anni non è consigliato.

Altri medicinali e Paglitaz

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Di norma, può continuare a prendere altri medicinali mentre è in trattamento con Paglitaz. Tuttavia, è probabile che alcuni medicinali in particolare influenzino la quantità di zucchero nel sangue:

- gemfibrozil (usato per ridurre i livelli di colesterolo)
- rifampicina (usato per trattare la tubercolosi ed altre infezioni)

Informi il medico o farmacista se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali. Il livello di zucchero nel sangue verrà controllato ed è possibile che la dose di Paglitaz debba essere modificata.

Paglitaz con cibi e bevande

Può prendere le compresse con o senza cibo. Deve assumere le compresse con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Il medico le consiglierà di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Pioglitazone non ha effetti sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari, ma faccia attenzione se presenta disturbi alla vista.

Paglitaz contiene lattosio monoidrato. Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Paglitaz.

3. Come prendere Paglitaz

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Deve essere presa una compressa una volta al giorno. Se necessario, il medico potrà dirle di prendere una dose diversa. Se ha l'impressione che l'effetto di Paglitaz sia troppo debole, ne parli al medico.

Quando le compresse di Paglitaz sono assunte in combinazione con altri medicinali usati per il trattamento del diabete (quali insulina, clorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide) il medico le dirà se è necessario prendere una dose minore degli altri medicinali.

Il medico le chiederà di effettuare esami del sangue periodicamente durante il trattamento con Paglitaz. Questo è per controllare il normale funzionamento del fegato.

Se sta seguendo una dieta per diabetici, deve continuarla mentre sta prendendo Paglitaz.

Il peso deve essere controllato ad intervalli regolari; se il peso aumenta, informi il medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'uso nei bambini sotto i 18 anni non è raccomandato.

Se prende più compresse di Paglitaz di quanto deve

Se prende accidentalmente troppe compresse di Paglitaz, o se un'altra persona o un bambino prende le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista. Il livello di zucchero nel sangue potrebbe diminuire al di sotto dei livelli normali e può essere aumentato tramite l'assunzione di zucchero. È consigliabile portare con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Se dimentica di prendere le compresse di Paglitaz

Cerchi di prendere Paglitaz tutti i giorni come prescritto. Tuttavia, se dimentica di prendere una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se interrompe il trattamento con Paglitaz

Paglitaz deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Paglitaz, è possibile che il livello di zucchero aumenti nel sangue. Parli con il medico prima di sospendere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

In particolare, in alcuni pazienti si sono manifestati i seguenti effetti indesiderati gravi:

Si sono manifestati casi comuni (può interessare fino a 1 persona su 10) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano Paglitaz in combinazione con insulina. I sintomi sono un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema). Se manifesta qualcuno di questi sintomi, soprattutto se ha più di 65 anni, richieda immediatamente un consulto medico.

Si sono manifestati casi non comuni di carcinoma della vescica (tumore della vescica) (può interessare fino a 1 persona su 100) nei pazienti in trattamento con Paglitaz. I segni ed i sintomi comprendono sangue nell'urina, dolore durante la minzione o l'improvvisa necessità di urinare. Se manifesta qualcuno di questi sintomi, ne parli con il medico il prima possibile.

Si sono manifestati casi molto comuni di gonfiore localizzato (edema) in pazienti che assumevano Paglitaz in combinazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

Sono stati riferiti casi comuni (può interessare fino a 1 persona su 10) di fratture ossee nelle donne che assumevano Paglitaz. Se manifesta questo effetto collaterale, informi quanto prima il medico.

È stata anche riportata visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio (frequenza non nota) in pazienti che assumevano Paglitaz. Informi il medico il prima possibile se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta. Informi il medico il prima possibile anche se presenta già visione offuscata e il sintomo peggiora.

Sono state segnalate reazioni allergiche (frequenza non nota) in pazienti che assumevano Paglitaz. Se ha una reazione allergica grave, che comprende l'orticaria e gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola che può determinare difficoltà a respirare o a deglutire, interrompa l'assunzione di questo medicinale e ne parli con il medico il più presto possibile.

Gli altri effetti indesiderati che si sono manifestati in alcuni pazienti che prendevano Paglitaz sono:

comuni (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni respiratorie
- visione anormale
- aumento di peso
- intorpidimento

non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infiammazione dei seni paranasali (sinusite)
- difficoltà a dormire (insonnia)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base ai dati disponibili)

- aumento degli enzimi del fegato.
- reazioni allergiche

Gli altri effetti indesiderati che si sono manifestati in alcuni pazienti quando hanno assunto Paglitaz assieme ad altri medicinali antidiabetici sono:

molto comuni (può interessare più di un persona su 10)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- capogiro
- dolore alle articolazioni
- impotenza
- mal di schiena
- respiro corto
- una piccola riduzione della conta dei globuli rossi nel sangue
- flatulenza

non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100)

- zucchero nelle urine, proteine nelle urine
- aumento degli enzimi
- sensazione di giramento di testa (vertigini)
- sudorazione
- stanchezza
- aumento dell'appetito

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 riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Paglitaz

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Paglitaz

- Il principio attivo è pioglitazone. Ogni compressa contiene 45 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa (E463), croscarmellosa sodica e magnesio stearato (E572).

Descrizione dell'aspetto di Paglitaz e contenuto della confezione

Compresse di colore da bianco a quasi bianco, tonde, con i bordi smussati, con impresso '45' su un lato della compressa (diametro 10,0 mm).

Le compresse sono disponibili in blister, in scatole da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Produttore

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

02 3300 8841 Tel:

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <MM/AAAA>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato