

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Accord 15 mg compresse
Pioglitazone Accord 30 mg compresse
Pioglitazone Accord 45 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pioglitazone Accord 15 mg compresse
Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato).
Eccipiente con effetti noti:
Ciascuna compressa contiene 37,24 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

Eccipiente con effetti noti:
Ciascuna compressa contiene 74,46 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

Eccipiente con effetti noti:
Ciascuna compressa contiene 111,70 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Pioglitazone Accord 15 mg compresse
Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, biconvesse, non rivestite, con 'P' impresso su un lato e '15' sull'altro lato.

Pioglitazone Accord 30 mg compresse
Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, piatte, tonde, non rivestite con bordi smussati, con 'PIO' impresso su un lato e '30' sull'altro lato.

Pioglitazone Accord 45 mg compresse
Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, piatte, tonde, non rivestite con bordi smussati, con 'PIO' impresso su un lato e '45' sull'altro lato.

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 alla dose 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

Al l'inizio del trattamento con pioglitazone. Se i pazienti riferiscono ipoglicemia, la dose di insulina deve essere ridotta.

Popolazioni speciali

Anziani

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio o malattia coronarica sintomatica, o gli 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 insulina e pioglitazone sono entrambi 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 12.506 pazienti, 0,15%) rispetto ai gruppi di controllo (7 casi su 10.212 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 gli studi epidemiologici suggeriscono un lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica nei pazienti diabetici trattati con pioglitazone, sebbene non tutti gli studi abbiano identificato un aumento statisticamente significativo del rischio.

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, il medicinale deve essere sospeso.

Aumento di peso

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

Ematologia

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

Ipoglicemia

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

Disturbi visivi

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra pioglitazone ed edema maculare, ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

Altro

In un'analisi cumulativa 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 (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Le compresse di Pioglitazone Accord 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 d'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 reductasi.

La co-somministrazione di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) ha comportato un aumento di 3 volte dell'AUC di pioglitazone. Poiché è possibile un aumento degli 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 Accord 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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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 classificazione per sistemi e organi e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

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
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					
carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie del 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		

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina e sulfonilurea	con insulina
Patologie cardiache					
insufficienza cardiaca ⁴					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 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				comune	

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina e sulfonilurea	con insulina
fosfochinasi nel sangue					
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 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 è aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia in associazione con l'insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata maggiore dell'1,6% con pioglitazone rispetto al placebo, quando aggiunto 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. È stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, e più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in associazione con l'insulina o in pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca.

⁴ È 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%). In seguito alla commercializzazione sono state riportate fratture ossee in pazienti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 4.4).

⁵ È 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.

⁶In 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.

⁷Negli 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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici i pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima 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. 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 ipoglicemizzanti, escluse le insuline; codice ATC: A10BG03.

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nel nucleo (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule 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.

Viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone vs gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ 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 $HbA_{1c} < 8,0\%$) 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 HbA_{1c} è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell'HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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 di 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, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per Diabete Mellito di Tipo 2 (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.

Pazienti con 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.

Pazienti con 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 insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria.

È 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

Carmellosa calcica
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Pioglitazone Accord 15 mg compresse: 3 anni.

Pioglitazone Accord 30 mg compresse: 4 anni

Pioglitazone Accord 45 mg compresse: 4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 e 196 compresse. 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/722/001-010 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 compressa all./all. blister)

EU/1/11/722/011-020 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 compressa all./all. blister)

EU/1/11/722/021-030 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 compressa all./all. blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Marzo 2012

Data dell'ultimo rinnovo: 5 dicembre 2016

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. PRODUTTORI RESPONSABILI 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 e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poland

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009,
Grecia

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)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali..

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Accord 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
50 compresse
56 compresse
84 compresse
90 compresse
98 compresse
112 compresse
196 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/722/001 14 compresse
EU/1/11/722/002 28 compresse
EU/1/11/722/003 30 compresse
EU/1/11/722/004 50 compresse
EU/1/11/722/005 56 compresse
EU/1/11/722/006 84 compresse
EU/1/11/722/007 90 compresse
EU/1/11/722/008 98 compresse
EU/1/11/722/009 112 compresse
EU/1/11/722/010 196 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pioglitazone Accord 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18.IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Accord 15 mg compresse
Pioglitazone

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

Accord (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Accord 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
50 compresse
56 compresse
84 compresse
90 compresse
98 compresse
112 compresse
196 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/722/011 14 compresse
EU/1/11/722/012 28 compresse
EU/1/11/722/013 30 compresse
EU/1/11/722/014 50 compresse
EU/1/11/722/015 56 compresse
EU/1/11/722/016 84 compresse
EU/1/11/722/017 90 compresse
EU/1/11/722/018 98 compresse
EU/1/11/722/019 112 compresse
EU/1/11/722/020 196 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pioglitazone Accord 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

<PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Accord 30 mg compresse
Pioglitazone

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

Accord (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Accord 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
50 compresse
56 compresse
84 compresse
90 compresse
98 compresse
112 compresse
196 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/722/021 14 compresse
EU/1/11/722/022 28 compresse
EU/1/11/722/023 30 compresse
EU/1/11/722/024 50 compresse
EU/1/11/722/025 56 compresse
EU/1/11/722/026 84 compresse
EU/1/11/722/027 90 compresse
EU/1/11/722/028 98 compresse
EU/1/11/722/029 112 compresse
EU/1/11/722/030 196 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pioglitazone Accord 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

<PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Accord 45 mg compresse
Pioglitazone

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

Accord (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Pioglitazone Accord 15 mg compresse
Pioglitazone Accord 30 mg compresse
Pioglitazone Accord 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 Pioglitazone Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Pioglitazone Accord
3. Come prendere Pioglitazone Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pioglitazone Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Pioglitazone Accord e a cosa serve

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

Pioglitazone Accord 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 Pioglitazone Accord funziona 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Pioglitazone Accord 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 Pioglitazone Accord

Non prenda Pioglitazone Accord

- se è allergico al 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 Pioglitazone Accord (vedere anche paragrafo 4)

- 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 Pioglitazone Accord. 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 Pioglitazone Accord 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 Pioglitazone Accord 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 Pioglitazone Accord 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 medico ne terrà conto quando tratta il suo diabete.

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Pioglitazone Accord

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Di norma, può continuare a prendere altri medicinali mentre è in trattamento con Pioglitazone Accord. 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 Pioglitazone Accord debba essere modificata.

Pioglitazone Accord con cibi e bevande

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

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se

- è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.
- sta allattando o se sta pianificando di allattare con latte materno.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Pioglitazone Accord contiene lattosio monoidrato

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

3. Come prendere Pioglitazone Accord

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

La dose iniziale usuale è una compressa da 15 mg o da 30 mg di pioglitazone da prendere una volta al giorno. Il medico potrebbe incrementare la dose fino a un massimo di 45 mg al giorno. Il medico le dirà che dose assumere.

Se ha l'impressione che l'effetto di Pioglitazone Accord sia troppo debole, ne parli al medico.

Quando le compresse di Pioglitazone Accord 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 Pioglitazone Accord. Questo è per controllare il normale funzionamento del fegato.

Se sta seguendo una dieta speciale per il diabete, deve continuarla mentre sta prendendo Pioglitazone Accord.

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

Se prende più Pioglitazone Accord di quanto deve

Se prende accidentalmente troppe compresse, 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 Pioglitazone Accord

Prenda Pioglitazone Accord 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 della compressa.

Se interrompe il trattamento con Pioglitazone Accord

Pioglitazone Accord deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Pioglitazone Accord, 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 (possono interessare fino a 1 persona su 10) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano Pioglitazone Accord in associazione con insulina. I sintomi sono mancanza di respiro inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema). Se

manifesta qualcuno di questi sintomi, particolarmente se ha più di 65 anni di età, consulti immediatamente il medico.

Si sono manifestati casi non comuni di carcinoma della vescica (tumore della vescica) (possono interessare fino a 1 persona su 100) nei pazienti in trattamento con Pioglitazone Accord. 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, consulti immediatamente il medico.

Si sono manifestati anche casi molto comuni di gonfiore localizzato (edema) (possono interessare più di 1 persona su 10) in pazienti che assumevano Pioglitazone Accord in associazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, consulti immediatamente il medico.

Sono stati riferiti casi comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) di fratture ossee in pazienti di sesso femminile che assumevano Pioglitazone Accord, nonché in pazienti di sesso maschile (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) che assumevano Pioglitazone Accord. Se manifesta questo effetto indesiderato, consulti immediatamente il medico.

È stata anche riferita visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) in pazienti che assumevano Pioglitazone Accord. Consulti immediatamente il medico se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta. Consulti immediatamente il medico anche se presenta già visione offuscata e il sintomo peggiora.

Sono state segnalate reazioni allergiche (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) in pazienti che assumevano Pioglitazone Accord. 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 Pioglitazone Accord sono:

comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

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

non comuni (possono 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 dei dati disponibili)

- aumento degli enzimi del fegato
- reazioni allergiche

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

molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- capogiro
- dolore alle articolazioni
- impotenza

- mal di schiena
- mancanza di respiro
- una piccola riduzione della conta dei globuli rossi nel sangue
- flatulenza

non comuni (possono 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 degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente 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 Pioglitazone Accord

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio di cartone dopo "Scad." e sul blister dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare di 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 Pioglitazone Accord

- Il principio attivo di Pioglitazone Accord è pioglitazone.
- Ogni compressa di Pioglitazone Accord 15 mg contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Ogni compressa di Pioglitazone Accord 30 mg contiene 30 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Ogni compressa di Pioglitazone Accord 45 mg contiene 45 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, carmellosa calcica, idrossipropilcellulosa (E 465), magnesio stearato (E 572).

Descrizione dell'aspetto di Pioglitazone Accord e contenuto della confezione

- Le compresse di Pioglitazone Accord 15 mg sono di colore da bianco a biancastro, tonde, biconvesse, non rivestite, con 'P' impresso su un lato e '15' sull'altro lato.
- Le compresse di Pioglitazone Accord 30 mg sono di colore da bianco a biancastro, piatte, tonde, non rivestite con bordi smussati, con 'PIO' impresso su un lato e '30' sull'altro lato.
- Le compresse di Pioglitazone Accord 45 mg sono di colore da bianco a biancastro, piatte, tonde, non rivestite con bordi smussati, con 'PIO' impresso su un lato e '45' sull'altro lato.

Pioglitazone Accord è disponibile in confezioni blister in alluminio/alluminio, contenenti 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 e 196 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poland

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009,
Grecia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare all'autorizzazione in commercio:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT
/ PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

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:

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.