

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone Teva 15 mg compresse  
Pioglitazone Teva 30 mg compresse  
Pioglitazone Teva 45 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Pioglitazone Teva 15 mg compresse

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

### Pioglitazone Teva 30 mg compresse

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

### Pioglitazone Teva 45 mg compresse

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

### Pioglitazone Teva 15 mg compresse

Le compresse sono bianche o quasi bianche, rotonde, convesse con impresso il numero '15' su un lato e 'TEVA' sull'altro.

### Pioglitazone Teva 30 mg compresse

Le compresse sono bianche o quasi bianche, rotonde, convesse con impresso il numero '30' su un lato e 'TEVA' sull'altro.

### Pioglitazone Teva 45 mg compresse

Le compresse sono bianche o quasi bianche, rotonde, convesse con impresso il numero '45' su un lato e 'TEVA' sull'altro.

## 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 in 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 associazione con

- metformina, in pazienti adulti (in particolare pazienti in 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 associazione con

- metformina e una sulfonilurea, in pazienti adulti (in particolare pazienti in sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante la duplice terapia orale.
- Pioglitazone è anche indicato in associazione 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 emoglobina glicata HbA<sub>1c</sub>). 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 associazione 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 associazione 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) (vedi 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 (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 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.

Durante la commercializzazione sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in associazione 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 associazione con insulina. Poiché sia l'insulina e che il pioglitazone causano ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema.

Durante la commercializzazione sono stati riportati 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 in associazione 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%). Inoltre, studi epidemiologici hanno suggerito 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 il fumo, l'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 la commercializzazione 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

E' 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

Durante la commercializzazione sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi 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 oculistica.

## 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 (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).

### **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 ed 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 Teva 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 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 dai 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
<b>Infezioni ed infestazioni</b>					
infezioni delle vie aeree superiori	comune	comune	comune	comune	comune
bronchite					comune
sinusite	non comune	non comune	non comune	non comune	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
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>					
carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					
anemia		comune			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					
ipersensibilità ipersensibilità e reazioni allergiche <sup>1</sup>	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					
ipoglicemia			non comune	molto comune	comune
aumento dell'appetito			non comune		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
ipo-estesia	comune	comune	comune	comune	comune
cefalea		comune	non comune		
capogiro			comune		
insonnia	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>					
disturbi visivi <sup>2</sup>	comune	comune	non comune		
edema maculare	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>					
vertigini			non comune		
<b>Patologie cardiache</b>					
scompenso cardiaco <sup>3</sup>					comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
dispnea					comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
flatulenza		non comune	comune		
<b>Patologie della cute e del tessuto</b>					

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina e sulfonilurea	con insulina
<b>sottocutaneo</b>					
sudorazione			non comune		
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>					
fratture ossee <sup>4</sup>	comune	comune	comune	comune	comune
artralgia		comune		comune	comune
dolore alla schiena					comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>					
ematuria		comune			
glicosuria			non comune		
proteinuria			non comune		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					
disfunzione erettile		comune			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					
Edema <sup>5</sup>					molto comune
affaticamento			non comune		
<b>Esami diagnostici</b>					
aumento ponderale <sup>6</sup>	comune	comune	comune	comune	comune
aumento della creatina fosfochinasi nel sangue				comune	
aumento della lattico-deidrogenasi			non comune		
aumento della alanina aminotransferasi <sup>7</sup>	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

<sup>3</sup> 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 associazione con insulina. In uno studio 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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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 associazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

<sup>4</sup> 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%). Durante la commercializzazione, sono stati riferiti casi di fratture ossee in pazienti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 4.4).

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> In studi controllati con medicinale attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. Questo risultato è stato simile a quello osservato nel gruppo di confronto con sulfonilurea. L'aumento di peso medio è stato di 1,5 kg negli studi in cui pioglitazone è stato associato a metformina e di 2,8 kg negli studi in cui pioglitazone è stato associato a sulfonilurea per più di un anno. Nei gruppi di confronto l'aggiunta di sulfonilurea a metformina ha determinato un aumento del peso medio di 1,3 kg e l'aggiunta di metformina a sulfonilurea ha determinato una perdita di peso medio di 1,0 kg.

<sup>7</sup> Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Durante la commercializzazione 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**

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 che riducono il glucosio ematico, 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 nucleari (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.

Pioglitazone migliora 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 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 esito cardiovascolare, 5.238 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 associazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere eleggibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

Sebbene lo studio non abbia raggiunto l'end point primario, che era 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 in egual misura 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 alcuna 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  $\leq 4$  volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

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

E' stato ipotizzato che la formazione e la presenza di calcoli urinari con successiva irritazione 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**

Mannitolo  
Carmellosa calcica  
Idrossipropilcellulosa  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 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

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

Pioglitazone Teva 15 mg compresse  
EU/1/12/757/001-010

Pioglitazone Teva 30 mg compresse  
EU/1/12/757/011-020

Pioglitazone Teva 45 mg compresse  
EU/1/12/757/021-030

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 26 Marzo 2012  
Data del rinnovo più recente: 17 Febbraio 2017

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/YYYY}

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

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Ungheria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

Teva Operations Poland Sp z.o.o.  
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow  
Polonia

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

Balkanpharma Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.,  
Dupnitsa 2600,  
Bulgaria

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).

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pioglitazone Teva 15 mg compresse  
Pioglitazone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

EU/1/12/757/001-010

**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 Teva 15 mg compresse

**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 SUI BLISTER O SUGLI STRIPS**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pioglitazone Teva 15 mg compresse  
Pioglitazone

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

Teva B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO (PER CONFEZIONI CALENDARIZZATE)**

lun.  
mar.  
mer.  
gio.  
ven.  
sab.  
dom.

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pioglitazone Teva 30 mg compresse  
Pioglitazone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

EU/1/12/757/011-020

**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 Teva 30 mg compresse

**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 SUI BLISTER O SUGLI STRIPS**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pioglitazone Teva 30 mg compresse  
Pioglitazone

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

Teva B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO (PER CONFEZIONI CALENDARIZZATE)**

lun.  
mar.  
mer.  
gio.  
ven.  
sab.  
dom.

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pioglitazone Teva 45 mg compresse  
Pioglitazone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

EU/1/12/757/021-030

**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 Teva 45 mg compresse

**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 SUI BLISTER O SUGLI STRIPS**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pioglitazone Teva 45 mg compresse  
Pioglitazone

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

Teva B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO (PER CONFEZIONI CALENDARIZZATE)**

lun.  
mar.  
mer.  
gio.  
ven.  
sab.  
dom.

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**Pioglitazone Teva 15 mg compresse**  
**Pioglitazone Teva 30 mg compresse**  
**Pioglitazone Teva 45 mg compresse**  
Pioglitazone

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a 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 cosa è Pioglitazone Teva e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Pioglitazone Teva
3. Come prendere Pioglitazone Teva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pioglitazone Teva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cosa è Pioglitazone Teva e a che cosa serve

Pioglitazone Teva contiene pioglitazone. E' un medicinale antidiabetico 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 Teva aiuta a controllare il livello di zucchero nel sangue nei pazienti che soffrono di diabete di tipo 2 aiutando l'organismo a fare un uso migliore dell'insulina prodotta. Il medico verificherà se Pioglitazone Teva funziona 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia.

Pioglitazone Teva può essere usato da solo in pazienti che non sono in grado di assumere metformina, e dove dieta ed esercizio fisico non sono riusciti a controllare la 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 Teva

##### Non prenda Pioglitazone Teva

- se è allergico a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti 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 iniziare a prendere Pioglitazone Teva (vedere anche paragrafo 4)

- se trattiene acqua (ritenzione di liquidi) 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 idrica 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 rimanere incinta può aumentare, perché l'ovulazione potrebbe riprendere quando assume Pioglitazone Teva. 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 Teva le verrà effettuato un esame del sangue per verificare la funzionalità del fegato. E' 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 Teva 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 Teva 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 del numero dei globuli del sangue (anemia).

**Fratture ossee**

E' 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 Teva**

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 Pioglitazone Teva. 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 Teva debba essere modificata.

### **Pioglitazone Teva con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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**

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

## **3. Come prendere Pioglitazone Teva**

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

La normale dose di partenza è una compressa da 15 mg o da 30 mg di pioglitazone da prendere una volta al giorno. Il medico potrebbe aumentarle la dose a un massimo di 45 mg da prendere una volta al giorno. Il medico le dirà quale dose assumere.

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

Quando le compresse di Pioglitazone Teva sono assunte in associazione 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 Teva. Questo è per controllare il normale funzionamento del fegato.

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

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

#### **Se prende più compresse di Pioglitazone Teva 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. E' consigliabile portare con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

#### **Se dimentica di prendere le compresse di Pioglitazone Teva**

Cerchi di prendere Pioglitazone Teva 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 Pioglitazone Teva**

Pioglitazone Teva deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Pioglitazone Teva, 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 (possono colpire fino a 1 su 10 persone) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano pioglitazone in associazione 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) (possono colpire fino a 1 su 100 persone) nei pazienti in trattamento con pioglitazone. 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 (possono colpire più di 1 su 10 persone) di gonfiore localizzato (edema) in pazienti che assumevano pioglitazone in associazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

Sono stati riferiti casi comuni (possono colpire fino a 1 su 10 persone) di fratture ossee in pazienti di sesso femminile e anche in pazienti di sesso maschile che assumevano pioglitazone (i dati disponibili non consentono una stima della frequenza). Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

È stata anche riportata visione offuscata dovuta a gonfiore (edema) della parte posteriore dell'occhio (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) in pazienti che assumevano pioglitazone. 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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) 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 pioglitazone sono:

comuni (possono colpire fino a 1 su 10 persone)

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

non comuni (possono colpire fino a 1 su 100 persone)

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

non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili)

- Aumento degli enzimi del fegato.
- Reazioni allergiche

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

molto comuni (possono colpire più di 1 su 10 persone)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (possono colpire fino a 1 su 10 persone)

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

non comuni (possono colpire fino a 1 su 100 persone)

- 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 si 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 Teva**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione 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 Teva**

- Il principio attivo è pioglitazone  
Ogni compressa di Pioglitazone Teva 15 mg contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato)  
Ogni compressa di Pioglitazone Teva 30 mg contiene 30 mg di pioglitazone (come cloridrato).  
Ogni compressa di Pioglitazone Teva 45 mg contiene 45 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono mannitolo, carmellosa calcica, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato.

### **Descrizione dell'aspetto di Pioglitazone Teva e contenuto della confezione**

- Le compresse di Pioglitazone Teva 15 mg sono di colore bianco o quasi bianco, rotonde, convesse, con il numero '15' su un lato e 'TEVA' sull'altro.
- Le compresse di Pioglitazone Teva 30 mg sono di colore bianco o quasi bianco, rotonde, convesse, con il numero '30' su un lato e 'TEVA' sull'altro.
- Le compresse di Pioglitazone Teva 45 mg sono di colore bianco o quasi bianco, rotonde, convesse, con il numero '45' su un lato e 'TEVA' sull'altro.
- Le compresse sono fornite in blister, in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 o 196 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

Produttore:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13,  
4042 Debrecen  
Ungheria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

Teva Operations Poland Sp z.o.o.  
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow  
Polonia

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

Balkanpharma Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.,  
Dupnitsa 2600,  
Bulgaria

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κόπος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/YYYY}.

**Altre fonti d'informazioni**

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