

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sepioglin 15 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Ciascuna compressa contiene 36,866 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse sono di colore bianco, tonde, piatte con '15' stampato in rilievo su un lato e un diametro di circa 5,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

in **monoterapia**

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

In **duplice terapia orale** in combinazione con

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

In **triplice terapia orale** in combinazione con

- metformina e una sulfonilurea, in pazienti adulti (in particolare pazienti sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante la duplice terapia orale

Pioglitazone è anche indicato in combinazione con insulina nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 che non raggiungono un sufficiente controllo glicemico con insulina, per i quali l'uso di metformina è inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza (vedere paragrafo 4.4).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

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.
- 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, malattia coronarica sintomatica o anziani), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema; particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca. Sono stati riportati nel post-marketing casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. I pazienti devono essere osservati rispetto a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché sia insulina che pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Pioglitazone deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

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

Anziani

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

Alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare carcinoma della vescica, fratture ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i rischi ed i benefici deve essere considerato accuratamente negli anziani sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

Carcinoma della vescica

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

I fattori di rischio per il carcinoma della vescica devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con pioglitazone (i rischi includono l'età, fumo, esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

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

Monitoraggio della funzionalità epatica

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

Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con pioglitazone, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta. Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con pioglitazone deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, 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 adiposi e in qualche caso associato a ritenzione idrica. In alcuni casi l'aumento di peso può essere un sintomo di insufficienza cardiaca, quindi il peso deve essere attentamente monitorato. Il controllo della dieta fa parte del trattamento del diabete. I pazienti devono essere informati che devono seguire rigorosamente una dieta a calorie controllate.

Ematologia

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

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

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%).

Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La co-somministrazione di pioglitazone con sulfoniluree non sembra influenzare la farmacocinetica della sulfonilurea. Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di alcun sottotipo del citocromo P450. Non sono attese interazioni con medicinali metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio antagonisti e inibitori della HMGCoA reduttasi.

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

4.6 Fertilità, gravidanza 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

Sepioglin non ha nessun effetto o ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che presentano disturbi visivi devono essere prudenti quando guidano o usano macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate in misura maggiore ($> 0,5\%$) rispetto al placebo e in più di un caso isolato in pazienti che ricevevano pioglitazone in studi in doppio-cieco sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

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

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 dell'occhio					
disturbi visivi ¹	comune	Comune	non comune		
edema maculare ²	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
Vertigini			non comune		
Patologie cardiache					
insufficienza cardiaca ³					comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					
Carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
Dispnea					comune
Patologie gastrointestinali					
Flatulenza		non comune	comune		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
Sudorazione			non comune		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					
fratture ossee ⁴	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					

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Edema					molto comune
Affaticamento			non comune		
Esami diagnostici					
aumento ponderale ⁵	comune	Comune	comune	comune	comune
aumento della creatina fosfochinasi nel sangue				comune	
aumento della lattico- deidrogenasi			non comune		
aumento della alanina amminotransferasi ⁶	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota

¹ 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

² E' stato riportato edema nel 6-9% dei pazienti trattati con pioglitazone per un anno in studi clinici controllati. Le percentuali di edema nei gruppi di confronto (sulfonilurea, metformina) sono stati del 2-5%. I casi di edema sono stati generalmente da lievi a moderati e di solito non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

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 era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia cardiovascolare 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. Raramente è stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, ma più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

⁴ 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

⁵ 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.

⁶ Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-marketing si sono manifestati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari siano stati riportati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

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 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 al 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 glimeclamide.

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato il titolare dell'AIC dall'obbligo di presentare i risultati di studi con pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica affetta da Diabete Mellito di Tipo 2. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 0,25 l/kg.

Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99%).

Biotrasformazione

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

Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone induca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è nessuna induzione dei principali isoenzimi induttori 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.

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: 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 applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 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 PA/alluminio/PVC/alluminio in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 98, e compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.
Ag. Varvara 123 51
Atene, Grecia

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sepioglin 30 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Ciascuna compressa contiene 77,731 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse sono di colore bianco, tonde, piatte, con una linea di incisione su un lato e con '30' stampato in rilievo 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 con una dose iniziale di 15 mg o 30 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata gradualmente fino a 45 mg una volta al giorno.

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

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
- 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, malattia coronarica sintomatica

o anziani), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema; particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca. Sono stati riportati nel post-marketing casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. I pazienti devono essere osservati rispetto a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché sia insulina che pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. 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 cardiovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca, tuttavia ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio

Anziani

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

Alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare carcinoma della vescica, fratture ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i rischi ed i benefici deve essere considerato accuratamente negli anziani sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

Carcinoma della vescica

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

I fattori di rischio per il carcinoma della vescica devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con pioglitazone (i rischi includono l'età, fumo, esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

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

Monitoraggio della funzionalità epatica

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

Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite

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

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%).

Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La co-somministrazione di pioglitazone con sulfoniluree non sembra influenzare la farmacocinetica della sulfonilurea. Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di alcun sottotipo del citocromo P450. Non sono attese interazioni con medicinali metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio antagonisti e inibitori della HMGCoA reduttasi.

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

4.6 Fertilità, gravidanza 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

Sepioglin non ha nessun effetto o ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che presentano disturbi visivi devono essere prudenti quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate in misura maggiore ($\geq 0.5\%$) rispetto al placebo e in più di un caso isolato in pazienti che ricevevano pioglitazone in studi in doppio-cieco sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

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

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con Metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
dell'occhio					
disturbi visivi ¹	comune	Comune	non comune		
edema maculare ²	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
vertigini			non comune		
Patologie cardiache					
insufficienza cardiaca ³					Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					
Carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
dispnea					Comune
Patologie gastrointestinali					
flatulenza		non comune	comune		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
sudorazione			non comune		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					
fratture ossee ⁴	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					

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con Metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
relative alla sede di somministrazione					
edema					molto comune
affaticamento			non comune		
Esami diagnostici					
aumento ponderale ⁵	comune	Comune	comune	comune	Comune
aumento della creatina fosfochinasi nel sangue				comune	
aumento della lattico-deidrogenasi			non comune		
aumento della alanina aminotransferasi ⁶	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota

¹ 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

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

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 era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone rispetto al placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Raramente è stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, ma più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

⁴ 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%).

⁵ 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.

⁶ Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-marketing si sono manifestati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari siano stati riportati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

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 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 a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia postprandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di outcome cardiovascolare, 5238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Approssimativamente un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere elegibili, 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'end point primario, che era un end-point composito di mortalità per tutte le cause, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore della gamba, rivascolarizzazione coronarica e della gamba, i risultati suggeriscono che non ci sono problemi cardiovascolari a lungo termine con l'uso di pioglitazone. Comunque, le incidenze di edema, aumento di peso ed insufficienza cardiaca erano aumentate. Non è stato osservato alcun aumento nella mortalità a causa di insufficienza cardiaca.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato il titolare dell'AIC dall'obbligo di presentare i risultati di studi con pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica affetta da Diabete Mellito di Tipo 2. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone inibisca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è nessuna induzione dei principali isoenzimi inducibili del P450 nell'uomo, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La somministrazione concomitante di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha causato un aumento o una diminuzione, rispettivamente, delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

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

Anziani

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

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.

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: 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 applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 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 PA/alluminio//PVC/alluminio in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 98, compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.
Ag. Varvara 123 51
Atene, Grecia

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sepioglin 45 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Ciascuna compressa contiene 110,596 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse sono di colore bianco, tonde, piatte, con impresso '45' su un lato e un diametro di circa 8,0 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

in **monoterapia**

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

In **duplice terapia orale** in combinazione con

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

In **triplice terapia orale** in combinazione con

- metformina e una sulfonilurea, in pazienti adulti (in particolare pazienti sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante la duplice terapia orale

Pioglitazone è anche indicato in combinazione con insulina nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 che non raggiungono un sufficiente controllo glicemico con insulina, per i quali l'uso di metformina è inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza (vedere paragrafo 4.4).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

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
- 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, malattia coronarica sintomatica

o anziani), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema; particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca. Sono stati riportati nel post-marketing casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. I pazienti devono essere osservati rispetto a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché sia insulina che pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. 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 cardiovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca, tuttavia ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio..

Anziani

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

Alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare carcinoma della vescica, fratture ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i rischi ed i benefici deve essere considerato accuratamente negli anziani sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

Carcinoma della vescica

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

I fattori di rischio per il carcinoma della vescica devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con pioglitazone (i rischi includono l'età, fumo, esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

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

Monitoraggio della funzionalità epatica

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

Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite

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

Si è manifestata una piccola 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%).

Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La co-somministrazione di pioglitazone con sulfoniluree non sembra influenzare la farmacocinetica della sulfonilurea. Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di alcun sottotipo del citocromo P450. Non sono attese interazioni con medicinali metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio antagonisti e inibitori della HMGCoA reduttasi.

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

4.6 Fertilità, gravidanza 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

Sepioglin non ha nessun effetto o ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che presentano disturbi visivi devono essere prudenti quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate in misura maggiore ($\geq 0,5\%$) rispetto al placebo e in più di un caso isolato in pazienti che ricevevano pioglitazone in studi in doppio-cieco sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

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

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
dell'occhio					
disturbi visivi ¹	Comune	Comune	non comune		
edema maculare ²	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
vertigini			non comune		
Patologie cardiache					
insufficienza cardiaca ³					Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					
Carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
dispnea					Comune
Patologie gastrointestinali					
flatulenza		non comune	comune		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
sudorazione			non comune		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					
fratture ossee ⁴	Comune	Comune	comune	comune	comune
artralgia		Comune		comune	comune
dolore alla schiena					comune
Patologie renali e urinarie					
ematuria		Comune			
glicosuria			con comune		
proteinuria			non comune		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					
disfunzione erettile		Comune			
Patologie sistemiche e condizioni					

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
relative alla sede di somministrazione					
edema					molto comune
affaticamento			non comune		
Esami diagnostici					
aumento ponderale ⁵	Comune	Comune	comune	comune	comune
aumento della creatina fosfochinasi nel sangue				comune	
aumento della lattico- deidrogenasi			non comune		
aumento della alanina amminotransferasi ⁶	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota

¹ 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

² E' stato riportato edema nel 6-9% dei pazienti trattati con pioglitazone per un anno in studi clinici controllati. Le percentuali di edema nei gruppi di confronto (sulfonilurea, metformina) sono stati del 2-5%. I casi di edema sono stati generalmente da lievi a moderate e di solito non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

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 era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone rispetto al placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Raramente è stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, ma più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

⁴ 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%).

⁵ 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.

⁶ Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-marketing si sono manifestati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari siano stati riportati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

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 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 a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia postprandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di outcome cardiovascolare, 5238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Approssimativamente un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere elegibili, 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'end point primario, che era un end-point composito di mortalità per tutte le cause, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore della gamba, rivascolarizzazione coronarica e della gamba, i risultati suggeriscono che non ci sono problemi cardiovascolari a lungo termine con l'uso di pioglitazone. Comunque, le incidenze di edema, aumento di peso ed insufficienza cardiaca erano aumentate. Non è stato osservato alcun aumento nella mortalità a causa di insufficienza cardiaca.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato il titolare dell'AIC dall'obbligo di presentare i risultati di studi con pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica affetta da Diabete Mellito di Tipo 2. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 0,25 l/kg.

Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99%).

Biotrasformazione

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

Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone induce alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è nessuna induzione dei principali isoenzimi induttori 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.

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: 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 applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PAalluminio/PVC/alluminio in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, , 90, e 98 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str.
Ag. Varvara 123 51
Atene, Grecia

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Specifar S.A.
1, 28 Octovriou str.
Ag. Varvara
EL-123 51 Atene
Grecia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà entro 1 mese dalla decisione della Commissione un RMP aggiornato che comprenderà misure, dettagliate in seguito, in linea con quelle richieste per il medicinale di riferimento.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, da concordare nel RMP da presentare e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la Linea guida del CHMP sui "Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano", ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali

PSUR

La presentazione dello PSUR per il medicinale deve seguire il ciclo di presentazione previsto per il medicinale di riferimento.

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire il materiale educativo rivolto a tutti i medici che presumibilmente potranno prescrivere/utilizzare il medicinale. Prima della distribuzione della guida per il prescrittore in ciascun Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione

all'immissione in commercio deve concordarne i contenuti ed il formato, assieme ad un piano di comunicazione, con le autorità nazionali competenti.

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

La Guida per il Prescrittore deve evidenziare quanto segue:

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

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**

Sepioglin 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

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse

28 compresse

30 compresse

50 compresse

56 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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

Vaia S.A.
1, 28 Octrovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atene, Grecia

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sepioglin 15 mg

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sepioglin 15 mg compresse

Pioglitazone

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

Vaia S.A. (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

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

Sepioglin 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

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse

28 compresse

30 compresse

50 compresse

56 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou Str., Ag. Varvara
123 51 Atene, Grecia

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sepioglin 30 mg

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sepioglin 30 mg compresse

Pioglitazone

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

Vaia S.A. (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

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

Sepioglin 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

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse

28 compresse

30 compresse

50 compresse

56 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou Str.
123 51 Atene, Grecia

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sepioglin 45 mg

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sepioglin 45 mg compresse

Pioglitazone

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

Vaia S.A. (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Sepioglin 15 mg compresse Pioglitazone

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale.

- 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 per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è Sepioglin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sepioglin
3. Come prendere Sepioglin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sepioglin
6. Altre informazioni

1. CHE COSA È SEPIOGLIN E A CHE COSA SERVE

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

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

Sepioglin 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. PRIMA DI PRENDERE SEPIOGLIN

Non prenda Sepioglin

- se è ipersensibile (allergico) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sepioglin.
- 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.

Faccia particolare attenzione con Sepioglin

Informi il medico prima di iniziare a prendere questo medicinale

- se trattiene acqua (ritenzione di fluidi) o ha problemi di insufficienza cardiaca, specialmente se ha più di 75 anni.
- 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 Sepioglin.

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 Sepioglin 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 Sepioglin 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 Sepioglin 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

E' stato riscontrato un numero più alto di fratture ossee nelle donne (ma non negli uomini) che assumono pioglitazone. Il medico ne terrà conto quando tratta il suo diabete.

Bambini

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

Assunzione di Sepioglin con altri medicinali

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

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

Assunzione di Sepioglin 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 stato di gravidanza, se pensa di poterlo essere o se sta pianificando una gravidanza.
- sta allattando o se sta pianificando di allattare il bambino.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Sepioglin

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

3. COME PRENDERE SEPIOGLIN

Deve essere presa una compressa da 15 mg di pioglitazone una volta al giorno. Se necessario, il medico potrà dirle di prendere una dose diversa. Se ha l'impressione che l'effetto di Sepioglin sia troppo debole, ne parli al medico.

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

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

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

Se prende più compresse di Sepioglin 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 Sepioglin

Cerchi di prendere Sepioglin 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 Sepioglin

Sepioglin deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Sepioglin, 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, Sepioglin 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 (da 1 a 10 pazienti su 100) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano pioglitazone in combinazione con insulina. I sintomi sono un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema). Se manifesta qualcuno di questi sintomi, soprattutto se ha più di 65 anni, richieda immediatamente un consulto medico.

Si sono manifestati casi non comuni di carcinoma della vescica (tumore della vescica) (da 1 a 10 pazienti su 1000) 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 di gonfiore localizzato (edema) in pazienti che assumevano pioglitazone in combinazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

Sono stati riferiti casi comuni (da 1 a 10 pazienti su 100) di fratture ossee nelle donne che assumevano pioglitazone. Se manifesta questo effetto collaterale, informi quanto prima il medico.

È stata anche riportata visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio (frequenza non nota) in pazienti che assumevano Sepioglin. 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.

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

comuni (interessa 1–10 pazienti su 100)

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

non comuni (interessa 1–10 pazienti su 1.000)

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

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

- aumento degli enzimi del fegato.

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

molto comuni (interessa più di un paziente ogni 10)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (interessa 1-10 pazienti su 100)

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

non comuni (interessa 1-10 pazienti su 1.000)

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

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE SEPIOGLIN

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Sepioglin

- Il principio attivo di Sepioglin è pioglitazone. Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono lattosio monoidrato, Idrossipropilcellulosa, carmellosa calcica e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Sepiogline contenuto della confezione

Le compresse di Sepioglin da 15 mg sono di colore bianco , tonde, piatte, con '15' stampato in rilievo su un lato e un diametro di circa 5,5 mm. Le compresse sono fornite in blister in PA/Alluminio/PVC/Alluminio, in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atene, Grecia

Produttore

Specifar S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atene, Grecia

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

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

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Sepioglin 30 mg compresse Pioglitazone

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale.

- 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 per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è Sepioglin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sepioglin
3. Come prendere Sepioglin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sepioglin
6. Altre informazioni

1. CHE COSA È ACTOS E A CHE COSA SERVE

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

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

Sepioglin 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. PRIMA DI PRENDERE SEPIOGLIN

Non prenda Sepioglin

- se è ipersensibile (allergico) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sepioglin.
- 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.

Faccia particolare attenzione con Sepioglin

Informi il medico prima di iniziare a prendere questo medicinale

- se trattiene acqua (ritenzione di fluidi) o ha problemi di insufficienza cardiaca, specialmente se ha più di 75 anni.
- 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 Sepioglin.

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 Sepioglin 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 Sepioglin 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 Sepioglin 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

E' stato riscontrato un numero più alto di fratture ossee nelle donne (ma non negli uomini) che assumono pioglitazone. Il medico ne terrà conto quando tratta il suo diabete.

Bambini

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

Assunzione di Sepioglin con altri medicinali

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

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

Assunzione di Sepioglin 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 stato di gravidanza, se pensa di poterlo essere o se sta pianificando una gravidanza.
- sta allattando o se sta pianificando di allattare il bambino.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Sepioglin

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

3. COME PRENDERE SEPIOGLIN

Deve essere presa una compressa da 30 mg di pioglitazone una volta al giorno. Se necessario, il medico potrà dirle di prendere una dose diversa.

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

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

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

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

Se prende più compresse di Sepioglin di quanto deve

Se lei 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 Sepioglin

Cerchi di prendere Sepioglin 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 Sepioglin

Sepioglin deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Sepioglin, 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, Sepioglin 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 (da 1 a 10 pazienti su 100) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano pioglitazone in combinazione con insulina. I sintomi sono un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema). Se manifesta qualcuno di questi sintomi, soprattutto se ha più di 65 anni, richieda immediatamente un consulto medico.

Si sono manifestati casi non comuni di carcinoma della vescica (tumore della vescica) (da 1 a 10 pazienti su 1000) 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 di gonfiore localizzato (edema) in pazienti che assumevano pioglitazone in combinazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

Sono stati riferiti casi comuni (da 1 a 10 pazienti su 100) di fratture ossee nelle donne che assumevano pioglitazone. Se manifesta questo effetto collaterale, informi quanto prima il medico.

È stata anche riportata visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio (frequenza non nota) in pazienti che assumevano 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.

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

comuni (interessa 1–10 pazienti su 100)

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

non comuni (interessa 1–10 pazienti su 1.000)

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

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

- aumento degli enzimi del fegato.

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

molto comuni (interessa più di un paziente ogni 10)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (interessa 1-10 pazienti su 100)

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

non comuni (interessa 1-10 pazienti su 1.000)

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

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE SEPIOGLIN

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Sepioglin dopo la data di scadenza, che è riportata sull'astuccio di cartone e sul blister dopo la parola "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Sepioglin

- Il principio attivo di Sepioglin è pioglitazone. Ogni compressa contiene 30 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, carmellosa calcica e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Sepioglin e contenuto della confezione

Le compresse di Sepioglin da 30 mg sono di colore bianco, tonde, piatte, con una linea di incisione su un lato, '30' impresso in rilievo sull'altro lato e un diametro di circa 7 mm. Le compresse sono fornite in blister di PA/Alluminio/PVC/Alluminio, in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90 o, 98 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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atene, Grecia

Produttore

Specifar S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atene, Grecia

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

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

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Sepioglin 45 mg compresse Pioglitazone

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale.

- 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 per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è Sepioglin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sepioglin
3. Come prendere Sepioglin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sepioglin
6. Altre informazioni

1. CHE COSA È ACTOS E A CHE COSA SERVE

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

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

Sepioglin 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. PRIMA DI PRENDERE SEPIOGLIN

Non prenda Sepioglin

- se è ipersensibile (allergico) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sepioglin.
- 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.

Faccia particolare attenzione con Sepioglin

Informi il medico prima di iniziare a prendere questo medicinale

- se trattiene acqua (ritenzione di fluidi) o ha problemi di insufficienza cardiaca, specialmente se ha più di 75 anni.
- 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 Sepioglin.

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 Sepioglin 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 Sepioglin 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 Sepioglin 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

E' stato riscontrato un numero più alto di fratture ossee nelle donne (ma non negli uomini) che assumono pioglitazone. Il medico ne terrà conto quando tratta il suo diabete.

Bambini

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

Assunzione di Sepioglin con altri medicinali

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

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

Assunzione di Sepioglin 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 stato di gravidanza, se pensa di poterlo essere o se sta pianificando una gravidanza.
- sta allattando o se sta pianificando di allattare il bambino.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Sepioglin

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

3. COME PRENDERE SEPIOGLIN

Deve essere presa una compressa da 45 mg di pioglitazone una volta al giorno. Se necessario, il medico potrà dirle di prendere una dose diversa. Se ha l'impressione che l'effetto di Sepioglin sia troppo debole, ne parli al medico.

Le compresse di Sepioglin possono essere assunte con o senza cibo.

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

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

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

Se prende più compresse di Sepioglin di quanto deve

Se lei 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 Sepioglin

Cerchi di prendere Sepioglin 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 Sepioglin

Sepioglin deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Sepioglin, 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, Sepioglin 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 (da 1 a 10 pazienti su 100) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano pioglitazone in combinazione con insulina. I sintomi sono un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema). Se manifesta qualcuno di questi sintomi, soprattutto se ha più di 65 anni, richieda immediatamente un consulto medico.

Si sono manifestati casi non comuni di carcinoma della vescica (tumore della vescica) (da 1 a 10 pazienti su 1000) 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 di gonfiore localizzato (edema) in pazienti che assumevano pioglitazone in combinazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

Sono stati riferiti casi comuni (da 1 a 10 pazienti su 100) di fratture ossee nelle donne che assumevano pioglitazone. Se manifesta questo effetto collaterale, informi quanto prima il medico.

È stata anche riportata visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio (frequenza non nota) in pazienti che assumevano 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.

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

comuni (interessa 1–10 pazienti su 100)

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

non comuni (interessa 1–10 pazienti su 1.000)

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

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

- aumento degli enzimi del fegato.

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

molto comuni (interessa più di un paziente ogni 10)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (interessa 1-10 pazienti su 100)

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

non comuni (interessa 1-10 pazienti su 1.000)

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

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE SEPIOGLIN

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

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

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Sepioglin

- Il principio attivo di Sepioglin è pioglitazone. Ogni compressa contiene 45 mg di pioglitazone (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, carmellosa calcica e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Sepiogline contenuto della confezione

Le compresse di Sepioglin da 45 mg sono di colore bianco, tonde, piatte, con impresso '45' su un lato e con diametro di circa 8,0 mm. Le compresse sono fornite in blister di PA/Alluminio/PVC/Alluminio, in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90 o, 98 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

Vaia S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atene, Grecia

Produttore

Specifar S.A.
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara
123 51 Atene, Grecia

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

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