

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Paglitaz 15 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 88,83 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos são redondos, com arestas biseladas, de cor branca a quase branca e marcados com “15” numa face (diâmetro 7,0 mm).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A pioglitazona está indicada como tratamento de segunda ou terceira linha da diabetes mellitus tipo 2, conforme descrito abaixo:

Em **monoterapia**

- em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) inadequadamente controlados através de dieta e exercício, para os quais a metformina não é adequada devido a contraindicações ou a intolerância.

Em **terapêutica oral dupla** em combinação com

- metformina, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- uma sulfonilureia, apenas nos doentes adultos com intolerância à metformina ou para os quais a metformina está contraindicada, com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de uma sulfonilureia em monoterapia.

Em **terapêutica oral tripla** em combinação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla.
- A pioglitazona também está indicada em combinação com insulina no tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2, com controlo insuficiente da glicemia com insulina e para os quais a metformina não é adequada devido a contraindicações ou a intolerância (ver secção 4.4).

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequabilidade da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA1C diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

## Posologia

O tratamento com pioglitazona pode ser iniciado em doses de 15 mg ou de 30 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada progressivamente até 45 mg uma vez por dia.

Na combinação com insulina, a dose de insulina pode ser mantida após início da terapêutica com pioglitazona. Se os doentes relatarem hipoglicemia, a dose de insulina deverá ser diminuída.

## População especial

### Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose progressivamente, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

### Doentes com insuficiência renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com função renal comprometida (depuração da creatinina > 4 ml/min (ver secção 5.2). Como não se encontram disponíveis informações de doentes dialisados, a pioglitazona não deve ser utilizada nesses doentes.

### Doentes com insuficiência hepática

A pioglitazona não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de pioglitazona em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

## Modo de administração

Os comprimidos de pioglitazona são tomados oralmente uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água.

## **4.3 Contraindicações**

A pioglitazona está contraindicada em doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (NYHA graus I a IV)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética
- cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga
- hematúria macroscópica não investigada.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (i.e enfarte de miocárdio anterior ou doença arterial coronária sintomática ou os idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar

depois a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema; principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca; os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema quando a pioglitazona for utilizada em combinação com insulina. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas com a retenção de fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema. Foram também notificados, após a comercialização, casos de edema periférico e insuficiência cardíaca, em doentes a utilizar concomitantemente pioglitazona e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da COX-2. A pioglitazona deve ser interrompida se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

Foi efetuado um ensaio para avaliar as consequências cardiovasculares com pioglitazona em doentes com menos de 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente. Foram adicionados às terapêuticas antidiabética e cardiovascular existentes pioglitazona ou placebo durante 3,5 anos. Este ensaio mostrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, sem acarretar contudo, um aumento da mortalidade.

#### Doentes idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

#### Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%) Taxa de Risco (TR)=2,64 (95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, P=0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, foi inferior a um ano, o número de casos ocorridos foi de 7 (0,06%) com pioglitazona e 2 (0,02%) nos grupos controlo. Os dados epidemiológicos disponíveis também sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, em particular em doentes tratados há mais tempo e com as maiores doses cumulativas. Não pode ser excluído um possível risco após o tratamento de curto prazo.

Os fatores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, i.e. ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematúria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar rapidamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

#### Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos muito raros de disfunção hepatocelular (ver secção 4.8). Recomenda-se assim, que os doentes tratados com pioglitazona façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com pioglitazona em todos os doentes. A terapêutica com pioglitazona não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados (ALT > 2,5 X o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com pioglitazona recomenda-se, que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 X o limite superior do normal durante a terapêutica com pioglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais depressa possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 X o limite superior normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com pioglitazona deve ser guiada pela avaliação clínica resultante dos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

### Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona houve evidência de aumento de peso, dependente da dose, que pode dever-se a uma acumulação de gordura e nalguns casos estar associado a retenção de fluidos. Nalguns casos, o aumento de peso pode ser sintoma de insuficiência cardíaca, devendo por isso o peso ser vigiado regularmente. Parte do tratamento da diabetes é um controlo da dieta. Os doentes devem ser aconselhados a cumprir rigorosamente uma dieta com controlo calórico.

### Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3–4% e hematócrito 3,6–4,1% de reduções relativas) e numa forma menos extensa nos doentes tratados com sulfonilureia e insulina (hemoglobina 1–2% e hematócrito 1–3,2% de reduções relativas), em ensaios comparativos e controlados, com pioglitazona.

### Hipoglicemia

Como consequência de um aumento de sensibilidade à insulina, os doentes a tomarem pioglitazona em terapêutica oral dupla ou tripla com uma sulfonilureia ou em terapêutica oral dupla com insulina, poderão correr risco de hipoglicemia dose-dependente, pelo que poderá ser necessário uma redução da dose de sulfonilureia ou de insulina.

### Afeções oculares

Em relatórios de pós-comercialização, foram notificados novos casos ou agravamento de casos de edema macular do diabético com diminuição da acuidade visual, com tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico concomitante. Não ficou claro se existe ou não uma relação direta entre a pioglitazona e o edema macular, mas os prescritores devem estar atentos à possibilidade da ocorrência de edema macular se os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; recomenda-se uma avaliação apropriada realizada por oftalmologista.

### Outros

Numa análise efetuada às reações adversas notificadas de fraturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos, randomizados, controlados, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes com pioglitazona e 7.400 doentes com comparador em tratamento até 3,5 anos, observou-se um aumento da incidência de fraturas ósseas nas mulheres.

Observaram-se fraturas em 2,6% de mulheres a tomarem pioglitazona, comparativamente com 1,7% de mulheres tratadas com comparador. Não se observou um aumento nos índices de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

A incidência de fraturas calculada foi de 1,9 fraturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fraturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com comparador. O

excesso de risco de fraturas observado para as mulheres a tomarem pioglitazona neste conjunto de dados, é por isso de 0,8 fraturas por 100 doentes ano de utilização.

No estudo de 3,5 anos sobre risco cardiovascular, PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 fraturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fraturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

Alguns estudos epidemiológicos indicaram um elevado um risco de fratura semelhante em homens e mulheres.

O risco de fraturas deve ser tido em conta no acompanhamento a longo prazo de doentes tratados com pioglitazona.

Como consequência da ação aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem estar em risco de engravidar. As doentes devem ser avisadas do risco de engravidar e se uma doente pretender engravidar ou ficar grávida o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p.ex. gemfibrozil) ou indutores (p.ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Paglitaz contêm lactose mono-hidratada e por isso não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactase.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não possui efeitos relevantes quer sobre a farmacocinética quer sobre a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração conjunta de pioglitazona com as sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Os estudos efetuados no ser humano não sugerem indução do citocromo indutível principal P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se preveem interações com substâncias metabolizadas por estas enzimas, por exemplo contraceptivos orais; ciclosporina; bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMGCoA reductase.

A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) originou um aumento de três vezes na AUC da pioglitazona. Dado que existe um potencial aumento do risco de acontecimentos adversos dose-dependentes, poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A coadministração de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados adequados em seres humanos que determinem a segurança da pioglitazona durante a gravidez. Em estudos em animais com pioglitazona, ocorreram casos de diminuição do crescimento fetal. Este efeito pode ser atribuído à ação da pioglitazona por diminuição da hiperinsulinemia materna

e à resistência aumentada à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos para o crescimento fetal. A relevância deste tipo de mecanismo no ser humano não está esclarecida, não devendo a pioglitazona ser utilizada na gravidez.

#### Amamentação

Demonstrou-se que a pioglitazona se encontra presente no leite de ratos fêmeas em fase de aleitamento. Não se sabe se a pioglitazona é excretada no leite humano. A pioglitazona não deve, por isso, ser administrada a mulheres que se encontram a amamentar.

#### Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em animais não houve efeito no índice de ejaculação, fecundação ou na fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A pioglitazona não tem ou tem um efeito negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes que relataram distúrbios visuais devem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reações adversas notificadas em número superior ao placebo ( $>0,5\%$ ) e em mais do que um caso isolado em doentes que receberam pioglitazona em estudos duplamente cegos estão listadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classe de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como:

- muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
- frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )
- raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )
- muito raros ( $<1/10.000$ )
- desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de incidência e de gravidade.

#### Lista em forma de tabela das reações adversas

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
<b>Infeções e Infestações</b>					
infecção do aparelho respiratório superior	frequentemente	frequentemente	frequentemente	frequentemente	frequentemente
bronquite					frequentemente
sinusite	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>					
anemia		frequentes			
<b>Doenças do sistema imunitário</b>					
hipersensibilidade e reações alérgicas <sup>1</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>					
hipoglicemia			pouco frequentes	muito frequentes	frequentes
aumento de apetite			pouco frequentes		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>					
hipoestesia	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
cefaleia		frequentes	pouco frequentes		
tontura			frequentes		
insônia	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
<b>Afeções oculares</b>					
distúrbios visuais <sup>2</sup>	frequentes	frequentes	pouco frequentes		
edema macular <sup>3</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>					
vertigo			pouco frequentes		
<b>Cardiopatias</b>					
insuficiência cardíaca <sup>4</sup>					frequentes
<b>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>					
carcinoma da bexiga	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
<b>Doenças respiratórias,</b>					

<b>Reação Adversa</b>	<b>Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento</b>				
	<b>Mono-terapia</b>	<b>Combinação</b>			
		<b>Com metformina</b>	<b>Com sulfonilureia</b>	<b>Com metformina e sulfonilureia</b>	<b>Com insulina</b>
<b>torácicas e do mediastino</b>					
dispneia					frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>					
flatulência		pouco frequentes	frequentes		
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>					
sudação			pouco frequentes		
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>					
fratura óssea <sup>5</sup>	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
artralgias		frequentes		frequentes	frequentes
lombalgia					frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>					
hematúria		frequentes			
glicosuria			pouco frequentes		
proteinúria			pouco frequentes		
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>					
disfunção erétil		frequentes			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>					
edema					muito frequentes
fadiga			pouco frequentes		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>					
aumento de peso <sup>6</sup>	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
aumento da creatinina fosfoquinase no sangue				frequentes	
desidrogenase			pouco		

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
lática aumentada			frequentes		
<u>alanina aminotransferase aumentada</u> <sup>7</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida

#### Descrição das reações adversas selecionadas

<sup>1</sup> Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade em doentes tratados com pioglitazona após a comercialização. Estas reações incluem anafilaxia, angioedema e urticária.

<sup>2</sup> Foram notificadas afeções oculares principalmente no princípio do tratamento, relacionadas com alterações na glicemia devido a alteração temporária na turgescência e no índice de refração do cristalino tal como se verifica com outros agentes hipoglicemiantes.

<sup>3</sup> Foi notificado edema em 6–9% dos doentes tratados com pioglitazona por mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As percentagens de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2-5%. As notificações de edema foram geralmente de ligeiras a moderadas e habitualmente não obrigaram a suspender o tratamento.

<sup>4</sup> Em ensaios clínicos controlados a incidência de ocorrências de insuficiência cardíaca em doentes tratados com pioglitazona foi a mesma que nos grupos de doentes tratados com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada em terapêutica de combinação com insulina. Num ensaio em doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando se adicionou a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste estudo. Neste estudo em doentes que receberam pioglitazona e insulina, foi observada uma maior percentagem de doentes com insuficiência cardíaca nos doentes com idade  $\geq 65$  anos, em comparação com os de idade inferior a 65 anos (9,7% em comparação com 4,0%). Em doentes a tomar insulina sem pioglitazona, a incidência de insuficiência cardíaca foi de 8,2% nos doentes  $\geq 65$  anos, em comparação a 4,0% em doentes com menos de 65 anos. Foi notificada insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, e mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca.

<sup>5</sup> Foi efetuada uma análise dos efeitos adversos notificados de fraturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, randomizados, controlados com comparador, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%). No estudo de 3,5 anos, PROactive, 44/870 (5,1%) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

<sup>6</sup> Em ensaios clínicos controlados com comparador ativo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao verificado no grupo do comparador ativo, sulfonilureia. Em ensaios clínicos de combinação a pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano e adicionada à sulfonilureia de 2,8 kg. Nos grupos comparadores a adição de sulfonilureia à

metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,3 kg e a adição de metformina à sulfonilureia numa média de perda de peso de 1,0 kg.

<sup>7</sup> Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT três vezes superiores ao limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao verificado nos grupos comparadores com metformina e com sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram pós-comercialização. Embora em casos muito raros tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

Em estudos clínicos, existem doentes que tomaram doses mais elevadas de pioglitazona do que a dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Pode ocorrer hipoglicemia em combinação com as sulfonilureias ou insulina.

#### Tratamento

Devem ser tomadas medidas sintomáticas ou de suporte geral em caso de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes. Hipoglicemiantes orais; excluindo insulinas; Código ATC: A10BG03.

#### Mecanismo de ação

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece atuar através da ativação de recetores nucleares específicos (gama recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e do músculo-esquelético em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glicose e aumenta a eliminação periférica de glicose no caso de resistência à insulina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum.

#### Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio clínico com pioglitazona versus gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de HbA1c  $\geq 8,0\%$  após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até à falência do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como HbA1c  $< 8,0\%$ ) manteve-se em 69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se

comparou a pioglitazona com a gliclazida como adjuvante da metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de HbA1c, foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de HbA1c durante o segundo ano, foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado com placebo, doentes com controlo da glicemia inadequado apesar dum período de otimização de três meses com insulina, foram randomizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da HbA1c de 0,45% comparativamente com os que continuaram a tomar unicamente insulina e uma redução na dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente, uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi estudado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. A pioglitazona foi associada um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto que a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhoria de sensibilidade para a insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas reduções do total de triglicéridos no plasma e de ácidos gordos livres e aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo dos níveis de colesterol LDL.

Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclamida.

No ensaio cardiovascular PROactive, 5.238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente, foram randomizados para pioglitazona ou placebo em adição a terapêutica antidiabética e cardiovascular existente durante 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos; a duração média da diabetes era 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. A fim de serem doentes elegíveis tinham que ter uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com bypass arterial coronário, síndrome coronário agudo, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do ensaio tinha, pelo menos, duas histórias cardiovasculares como critério de entrada. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicação cardiovascular (beta bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Apesar do ensaio ter falhado no que diz respeito ao objetivo primário, que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação major dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações cardiovasculares a longo prazo, no que diz respeito ao uso de pioglitazona. No entanto, aumentaram as

incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

#### População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com pioglitazona em todos os subgrupos da população pediátrica da Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida, e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2 e 60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 7 dias. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

#### Distribuição

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 l/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos ativos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

#### Biotransformação

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau. Três dos seis metabolitos identificados são ativos (M-II, M-III e M-IV). Quando a atividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos in vitro não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis do P450 no ser humano, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom, e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respetivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

#### Eliminação

Após administração oral de pioglitazona marcada radioactivamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detetar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semivida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respetivo total de metabolitos ativos 16 a 23 horas.

#### Doentes idosos

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com 65 anos ou mais de idade e nos indivíduos jovens.

### Compromisso Renal

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respetivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal, mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

### Compromisso Hepático

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fração superior de pioglitazona não ligada.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas  $\leq$  a 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à ação da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade in vitro e in vivo. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas, aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA): não é esperado nenhum impacto ambiental do uso clínico da pioglitazona.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada  
Hidroxipropilcelulose (E463)

Croscarmellose sódica  
Estearato de magnésio (E572)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters (OPA/Alu/PVC- folha de alumínio) em embalagens de 14, 28, 30, 56, 60, 90 e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21/3/2012

Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Paglitaz 30 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 176,46 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos são redondos, com arestas biseladas, de cor branca a quase branca (diâmetro 8,0 mm).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A pioglitazona está indicada como tratamento de segunda ou terceira linha da diabetes mellitus tipo 2, conforme descrito abaixo:

Em **monoterapia**

- em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) inadequadamente controlados através de dieta e exercício, para os quais a metformina não é adequada devido a contraindicações ou a intolerância.

Em **terapêutica oral dupla** em combinação com

- metformina, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- uma sulfonilureia, apenas nos doentes adultos com intolerância à metformina ou para os quais a metformina está contraindicada, com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de uma sulfonilureia em monoterapia.

Em **terapêutica oral tripla** em combinação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla.
- A pioglitazona também está indicada em combinação com insulina no tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2, com controlo insuficiente da glicemia com insulina e para os quais a metformina não é adequada devido a contraindicações ou a intolerância (ver secção 4.4).

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequabilidade da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA1C diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

## Posologia

O tratamento com pioglitazona pode ser iniciado em doses de 15 mg ou de 30 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada progressivamente até 45 mg uma vez por dia.

Na combinação com insulina, a dose de insulina pode ser mantida após início da terapêutica com pioglitazona. Se os doentes relatarem hipoglicemia, a dose de insulina deverá ser diminuída.

## População especial

### Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose progressivamente, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

### Doentes com insuficiência renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com função renal comprometida (depuração da creatinina > 4 ml/min (ver secção 5.2). Como não se encontram disponíveis informações de doentes dialisados, a pioglitazona não deve ser utilizada nesses doentes.

### Doentes com insuficiência hepática

A pioglitazona não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de pioglitazona em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

## Modo de administração

Os comprimidos de pioglitazona são tomados oralmente uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água.

## **4.3 Contraindicações**

A pioglitazona está contraindicada em doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (NYHA graus I a IV)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética
- cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga
- hematúria macroscópica não investigada.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (i.e enfarte de miocárdio anterior ou doença arterial coronária

sintomática ou os idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar depois a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema; principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca; os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema quando a pioglitazona for utilizada em combinação com insulina. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas com a retenção de fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema. Foram também notificados após a comercialização casos de edema periférico e insuficiência cardíaca, em doentes a utilizar concomitantemente pioglitazona e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da COX-2. A pioglitazona deve ser interrompida se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

Foi efetuado um ensaio para avaliar as consequências cardiovasculares com pioglitazona em doentes com menos de 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular grave pré-existente. Foram adicionados às terapêuticas antidiabética e cardiovascular existentes pioglitazona ou placebo durante 3,5 anos. Este ensaio mostrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, sem acarretar contudo, um aumento da mortalidade.

#### Doentes idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

#### Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%) Taxa de Risco (TR)=2,64 (95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, P=0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, foi inferior a um ano, o número de casos ocorridos foi de 7 (0,06%) com pioglitazona e 2 (0,02%) nos grupos controlo. Os dados epidemiológicos disponíveis também sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, em particular em doentes tratados há mais tempo e com as maiores doses cumulativas. Não pode ser excluído um possível risco após o tratamento de curto prazo.

Os fatores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, i.e. ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematuria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar rapidamente o seu médico se desenvolverem hematuria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

#### Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos muito raros de disfunção hepatocelular (ver secção 4.8). Recomenda-se assim, que os doentes tratados com pioglitazona façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com pioglitazona em todos os doentes. A terapêutica com pioglitazona não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados (ALT > 2,5 X o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com pioglitazona recomenda-se, que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 X o limite superior do normal durante a terapêutica com pioglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais depressa possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 X o limite superior normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com pioglitazona deve ser guiada pela avaliação clínica resultante dos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

### Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona houve evidência de aumento de peso, dependente da dose, que pode dever-se a uma acumulação de gordura e nalguns casos estar associado a retenção de fluidos. Nalguns casos, o aumento de peso pode ser sintoma de insuficiência cardíaca, devendo por isso o peso ser vigiado regularmente. Parte do tratamento da diabetes é um controlo da dieta. Os doentes devem ser aconselhados a cumprir rigorosamente uma dieta com controlo calórico.

### Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3–4% e hematócrito 3,6–4,1% de reduções relativas) e numa forma menos extensa nos doentes tratados com sulfonilureia e insulina (hemoglobina 1–2% e hematócrito 1–3,2% de reduções relativas), em ensaios comparativos e controlados, com pioglitazona.

### Hipoglicemia

Como consequência de um aumento de sensibilidade à insulina, os doentes a tomarem pioglitazona em terapêutica oral dupla ou tripla com uma sulfonilureia ou em terapêutica oral dupla com insulina, poderão correr risco de hipoglicemia dose-dependente, pelo que poderá ser necessário uma redução da dose de sulfonilureia ou de insulina.

### Afeções oculares

Em relatórios de pós-comercialização, foram notificados novos casos ou agravamento de casos de edema macular do diabético com diminuição da acuidade visual, com tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico concomitante. Não ficou claro se existe ou não uma relação direta entre a pioglitazona e o edema macular, mas os prescritores devem estar atentos à possibilidade da ocorrência de edema macular se os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; recomenda-se uma avaliação apropriada realizada por oftalmologista.

### Outros

Numa análise efetuada às reações adversas notificadas de fraturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos, randomizados, controlados, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes com pioglitazona e 7.400 doentes com comparador em tratamento até 3,5 anos, observou-se um aumento da incidência de fraturas ósseas nas mulheres.

Observaram-se fraturas em 2,6% de mulheres a tomarem pioglitazona, comparativamente com 1,7% de mulheres tratadas com comparador. Não se observou um aumento nos índices de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

A incidência de fraturas calculada foi de 1,9 fraturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fraturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com comparador. O excesso de risco de fraturas observado para as mulheres a tomarem pioglitazona neste conjunto de dados, é por isso de 0,8 fraturas por 100 doentes ano de utilização.

No estudo de 3,5 anos sobre risco cardiovascular, PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 fraturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fraturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

Alguns estudos epidemiológicos indicaram um risco elevado de fratura semelhante em homens e mulheres.

O risco de fraturas deve ser tido em conta no acompanhamento a longo prazo de doentes tratados com pioglitazona.

Como consequência da ação aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem estar em risco de engravidar. As doentes devem ser avisadas do risco de engravidar e se uma doente pretender engravidar ou ficar grávida o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p.ex. gemfibrozil) ou indutores (p.ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Paglitaz contêm lactose mono-hidratada e por isso não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactase.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não possui efeitos relevantes quer sobre a farmacocinética quer sobre a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração conjunta de pioglitazona com as sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Os estudos efetuados no ser humano não sugerem indução do citocromo indutível principal P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se preveem interações com substâncias metabolizadas por estas enzimas, por exemplo contraceptivos orais; ciclosporina; bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMGCoA reductase.

A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) originou um aumento de três vezes na AUC da pioglitazona. Dado que existe um potencial aumento do risco de acontecimentos adversos dose-dependentes, poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A coadministração de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados adequados em seres humanos que determinem a segurança da pioglitazona durante a gravidez. Em estudos em animais com pioglitazona, ocorreram casos de diminuição do crescimento fetal. Este efeito pode ser atribuído à ação da pioglitazona por diminuição da hiperinsulinemia materna e à resistência aumentada à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos para o crescimento fetal. A relevância deste tipo de mecanismo no ser humano não está esclarecida, não devendo a pioglitazona ser utilizada na gravidez.

#### Amamentação

Demonstrou-se que a pioglitazona se encontra presente no leite de ratos fêmeas em fase de aleitamento. Não se sabe se a pioglitazona é excretada no leite humano. A pioglitazona não deve, por isso, ser administrada a mulheres que se encontram a amamentar.

#### Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em animais não houve efeito no índice de ejaculação, fecundação ou na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A pioglitazona não tem ou tem um efeito negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes que relataram distúrbios visuais devem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reações adversas notificadas em número superior ao placebo ( $>0,5\%$ ) e em mais do que um caso isolado em doentes que receberam pioglitazona em estudos duplamente cegos estão listadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classe de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como:

- muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
- frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )
- raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )
- muito raros ( $<1/10.000$ )
- desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de incidência e de gravidade.

Lista em forma de tabela das reações adversas

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
<b>Infeções e Infestações</b>					
infecção do aparelho respiratório superior	frequentemente	frequentemente	frequentemente	frequentemente	frequentemente
bronquite					frequente

<b>Reação Adversa</b>	<b>Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento</b>				
	<b>Mono-terapia</b>	<b>Combinação</b>			
		<b>Com metformina</b>	<b>Com sulfonilureia</b>	<b>Com metformina e sulfonilureia</b>	<b>Com insulina</b>
sinusite	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>					
anemia		frequentes			
<b>Doenças do sistema imunitário</b>					
hipersensibilidade e reações alérgicas <sup>1</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>					
hipoglicemia			pouco frequentes	muito frequentes	frequentes
aumento de apetite			pouco frequentes		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>					
hipoestesia	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
cefaleia		frequentes	pouco frequentes		
tontura			frequentes		
insônia	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
<b>Afeções oculares</b>					
distúrbios visuais <sup>2</sup>	frequentes	frequentes	pouco frequentes		
edema macular <sup>3</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>					
vertigo			pouco frequentes		
<b>Cardiopatias</b>					
insuficiência cardíaca <sup>4</sup>					frequentes
<b>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>					
câncer da bexiga	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>					
dispneia					frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>					
flatulência		pouco frequentes	frequentes		
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>					
sudação			pouco frequentes		
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>					
fratura óssea <sup>5</sup>	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
artralgias		frequentes		frequentes	frequentes
lombalgia					frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>					
hematúria		frequentes			
glicosuria			pouco frequentes		
proteínuria			pouco frequentes		
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>					
disfunção erétil		frequentes			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>					
edema					muito frequentes
fadiga			pouco frequentes		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>					
aumento de peso <sup>6</sup>	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
aumento da creatinina fosfoquinase no				frequentes	

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
sangue					
desidrogenase láctica aumentada			pouco frequentes		
<u>alanina aminotransferase aumentada</u> <sup>7</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida

#### Descrição das reações adversas selecionadas

<sup>1</sup> Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade em doentes tratados com pioglitazona após a comercialização. Estas reações incluem anafilaxia, angioedema e urticária.

<sup>2</sup> Foram notificadas afeções oculares principalmente no princípio do tratamento, relacionadas com alterações na glicemia devido a alteração temporária na turgescência e no índice de refração do cristalino tal como se verifica com outros agentes hipoglicemiantes.

<sup>3</sup> Foi notificado edema em 6–9% dos doentes tratados com pioglitazona por mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As percentagens de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2-5%. As notificações de edema foram geralmente de ligeiras a moderadas e habitualmente não obrigaram a suspender o tratamento.

<sup>4</sup> Em ensaios clínicos controlados a incidência de ocorrências de insuficiência cardíaca em doentes tratados com pioglitazona foi a mesma que nos grupos de doentes tratados com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada em terapêutica de combinação com insulina. Num ensaio em doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando se adicionou a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste estudo. Neste estudo em doentes que receberam pioglitazona e insulina, foi observada uma maior percentagem de doentes com insuficiência cardíaca nos doentes com idade  $\geq 65$  anos, em comparação com os de idade inferior a 65 anos (9,7% em comparação com 4,0%). Em doentes a tomar insulina sem pioglitazona, a incidência de insuficiência cardíaca foi de 8,2% nos doentes  $\geq 65$  anos, em comparação a 4,0% em doentes com menos de 65 anos. Foi notificada insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, e mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca.

<sup>5</sup> Foi efetuada uma análise dos efeitos adversos notificados de fraturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, randomizados, controlados com comparador, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%). No estudo de 3,5 anos, PROactive, 44/870 (5,1%) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

<sup>6</sup> Em ensaios clínicos controlados com comparador ativo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao verificado no grupo do comparador ativo, sulfonilureia. Em ensaios clínicos de combinação a

pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano e adicionada à sulfonilureia de 2,8 kg. Nos grupos comparadores a adição de sulfonilureia à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,3 kg e a adição de metformina à sulfonilureia numa média de perda de peso de 1,0 kg.

<sup>7</sup> Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT três vezes superiores ao limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao verificado nos grupos comparadores com metformina e com sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram pós-comercialização. Embora em casos muito raros tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

Em estudos clínicos, existem doentes que tomaram doses mais elevadas de pioglitazona do que a dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Pode ocorrer hipoglicemia em combinação com as sulfonilureias ou insulina.

#### Tratamento

Devem ser tomadas medidas sintomáticas ou de suporte geral em caso de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes. Hipoglicemiantes orais; excluindo insulinas; Código ATC: A10BG03.

#### Mecanismo de ação

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece atuar através da ativação de recetores nucleares específicos (gama recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e do músculo-esquelético em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glicose e aumenta a eliminação periférica de glicose no caso de resistência à insulina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum.

#### Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio clínico com pioglitazona versus gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até à falência do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) manteve-se em

69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida como adjuvante da metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de HbA1c, foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de HbA1c durante o segundo ano, foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado com placebo, doentes com controlo da glicemia inadequado apesar dum período de otimização de três meses com insulina, foram randomizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da HbA1c de 0,45% comparativamente com os que continuaram a tomar unicamente insulina e uma redução na dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente, uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi estudado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. A pioglitazona foi associada um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto que a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhoria de sensibilidade para a insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas reduções do total de triglicéridos no plasma e de ácidos gordos livres e aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo dos níveis de colesterol LDL.

Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclamida.

No ensaio cardiovascular PROactive, 5.238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente, foram randomizados para pioglitazona ou placebo em adição a terapêutica antidiabética e cardiovascular existente durante 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos; a duração média da diabetes era 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. A fim de serem doentes elegíveis tinham que ter uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com bypass arterial coronário, síndrome coronária aguda, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do ensaio tinha, pelo menos, duas histórias cardiovasculares como critério de entrada. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicação cardiovascular (beta bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Apesar do ensaio ter falhado no que diz respeito ao objetivo primário, que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronária aguda, amputação major dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações

cardiovasculares a longo prazo, no que diz respeito ao uso de pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

### População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com pioglitazona em todos os subgrupos da população pediátrica da Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida, e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2 e 60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 7 dias. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

### Distribuição

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 l/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos ativos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

### Biotransformação

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau.

Três dos seis metabolitos identificados são ativos (M-II, M-III e M-IV). Quando a atividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos in vitro não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis do P450 no ser humano, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom, e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respetivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

### Eliminação

Após administração oral de pioglitazona marcada radioactivamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detetar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semivida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respetivo total de metabolitos ativos 16 a 23 horas.

### Doentes idosos

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com 65 anos ou mais de idade e nos indivíduos jovens.

### Compromisso Renal

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respetivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal, mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

### Compromisso Hepático

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fração superior de pioglitazona não ligada.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas  $\leq$  a 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à ação da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade in vitro e in vivo. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas, aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA): não é esperado nenhum impacto ambiental do uso clínico da pioglitazona.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Croscarmellose sódica  
Estearato de magnésio (E572)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters (OPA/Alu/PVC- folha de alumínio) em embalagens de 14, 28, 30, 56, 60, 90 e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21/3/2012  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Paglitaz 45 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 264,68 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos são redondos, com arestas biseladas, de cor branca a quase branca e marcados com “45” numa face (diâmetro 10,0 mm).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A pioglitazona está indicada como tratamento de segunda ou terceira linha da diabetes mellitus tipo 2, conforme descrito abaixo:

Em **monoterapia**

- em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) inadequadamente controlados através de dieta e exercício, para os quais a metformina não é adequada devido a contraindicações ou a intolerância.

Em **terapêutica oral dupla** em combinação com

- metformina, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- uma sulfonilureia, apenas nos doentes adultos com intolerância à metformina ou para os quais a metformina está contraindicada, com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de uma sulfonilureia em monoterapia.

Em **terapêutica oral tripla** em combinação com

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla.
- A pioglitazona também está indicada em combinação com insulina no tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2, com controlo insuficiente da glicemia com insulina e para os quais a metformina não é adequada devido a contraindicações ou a intolerância (ver secção 4.4).

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequabilidade da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA1C diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

## Posologia

O tratamento com pioglitazona pode ser iniciado em doses de 15 mg ou de 30 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada progressivamente até 45 mg uma vez por dia.

Na combinação com insulina, a dose de insulina pode ser mantida após início da terapêutica com pioglitazona. Se os doentes relatarem hipoglicemia, a dose de insulina deverá ser diminuída.

## População especial

### Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose progressivamente, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

### Doentes com insuficiência renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com função renal comprometida (depuração da creatinina > 4 ml/min (ver secção 5.2). Como não se encontram disponíveis informações de doentes dialisados, a pioglitazona não deve ser utilizada nesses doentes.

### Doentes com insuficiência hepática

A pioglitazona não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de pioglitazona em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

## Modo de administração

Os comprimidos de pioglitazona são tomados oralmente uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água.

## **4.3 Contraindicações**

A pioglitazona está contraindicada em doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (NYHA graus I a IV)
- compromisso hepático
- cetoacidose diabética
- cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga
- hematúria macroscópica não investigada.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (i.e enfarte de miocárdio anterior ou doença arterial coronária

sintomática ou os idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar depois a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema; principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca; os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema quando a pioglitazona for utilizada em combinação com insulina. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas com a retenção de fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema. Foram também notificados após a comercialização casos de edema periférico e insuficiência cardíaca, em doentes a utilizar concomitantemente pioglitazona e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da COX-2. A pioglitazona deve ser interrompida se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

Foi efetuado um ensaio para avaliar as consequências cardiovasculares com pioglitazona em doentes com menos de 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente. Foram adicionados às terapêuticas antidiabética e cardiovascular existentes pioglitazona ou placebo durante 3,5 anos. Este ensaio mostrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, sem acarretar contudo, um aumento da mortalidade.

#### Doentes idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

#### Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%) Taxa de Risco (TR)=2,64 (95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, P=0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, foi inferior a um ano, o número de casos ocorridos foi de 7 (0,06%) com pioglitazona e 2 (0,02%) nos grupos controlo. Os dados epidemiológicos disponíveis também sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, em particular em doentes tratados há mais tempo e com as maiores doses cumulativas. Não pode ser excluído um possível risco após o tratamento de curto prazo.

Os fatores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, i.e. ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematúria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar rapidamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

#### Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos muito raros de disfunção hepatocelular (ver secção 4.8). Recomenda-se assim, que os doentes tratados com pioglitazona façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com pioglitazona em todos os doentes. A terapêutica com pioglitazona não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados (ALT > 2,5 X o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com pioglitazona recomenda-se, que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 X o limite superior do normal durante a terapêutica com pioglitazona, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais depressa possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 X o limite superior normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com pioglitazona deve ser guiada pela avaliação clínica resultante dos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

### Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona houve evidência de aumento de peso, dependente da dose, que pode dever-se a uma acumulação de gordura e nalguns casos estar associado a retenção de fluidos. Nalguns casos, o aumento de peso pode ser sintoma de insuficiência cardíaca, devendo por isso o peso ser vigiado regularmente. Parte do tratamento da diabetes é um controlo da dieta. Os doentes devem ser aconselhados a cumprir rigorosamente uma dieta com controlo calórico.

### Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3–4% e hematócrito 3,6–4,1% de reduções relativas) e numa forma menos extensa nos doentes tratados com sulfonilureia e insulina (hemoglobina 1–2% e hematócrito 1–3,2% de reduções relativas), em ensaios comparativos e controlados, com pioglitazona.

### Hipoglicemia

Como consequência de um aumento de sensibilidade à insulina, os doentes a tomarem pioglitazona em terapêutica oral dupla ou tripla com uma sulfonilureia ou em terapêutica oral dupla com insulina, poderão correr risco de hipoglicemia dose-dependente, pelo que poderá ser necessário uma redução da dose de sulfonilureia ou de insulina.

### Afeções oculares

Em relatórios de pós-comercialização, foram notificados novos casos ou agravamento de casos de edema macular do diabético com diminuição da acuidade visual, com tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico concomitante. Não ficou claro se existe ou não uma relação direta entre a pioglitazona e o edema macular, mas os prescritores devem estar atentos à possibilidade da ocorrência de edema macular se os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; recomenda-se uma avaliação apropriada realizada por oftalmologista.

### Outros

Numa análise efetuada às reações adversas notificadas de fraturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos, randomizados, controlados, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes com pioglitazona e 7.400 doentes com comparador em tratamento até 3,5 anos, observou-se um aumento da incidência de fraturas ósseas nas mulheres.

Observaram-se fraturas em 2,6% de mulheres a tomarem pioglitazona, comparativamente com 1,7% de mulheres tratadas com comparador. Não se observou um aumento nos índices de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

A incidência de fraturas calculada foi de 1,9 fraturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fraturas por cada 100 doentes ano em mulheres tratadas com comparador. O excesso de risco de fraturas observado para as mulheres a tomarem pioglitazona neste conjunto de dados, é por isso de 0,8 fraturas por 100 doentes ano de utilização.

No estudo de 3,5 anos sobre risco cardiovascular, PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 fraturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fraturas por 100 doentes ano) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

Alguns estudos epidemiológicos indicaram um elevado risco de fratura semelhante em homens e mulheres.

O risco de fraturas deve ser tido em conta no acompanhamento a longo prazo de doentes tratados com pioglitazona.

Como consequência da ação aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem estar em risco de engravidar. As doentes devem ser avisadas do risco de engravidar e se uma doente pretender engravidar ou ficar grávida o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p.ex. gemfibrozil) ou indutores (p.ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Paglitaz contêm lactose mono-hidratada e por isso não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactase.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não possui efeitos relevantes quer sobre a farmacocinética quer sobre a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração conjunta de pioglitazona com as sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Os estudos efetuados no ser humano não sugerem indução do citocromo indutível principal P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se preveem interações com substâncias metabolizadas por estas enzimas, por exemplo contraceptivos orais; ciclosporina; bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMGCoA reductase.

A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) originou um aumento de três vezes na AUC da pioglitazona. Dado que existe um potencial aumento do risco de acontecimentos adversos dose-dependentes, poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada a monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A coadministração de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados adequados em seres humanos que determinem a segurança da pioglitazona durante a gravidez. Em estudos em animais com pioglitazona, ocorreram casos de diminuição do crescimento fetal. Este efeito pode ser atribuído à ação da pioglitazona por diminuição da hiperinsulinemia materna e à resistência aumentada à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos para o crescimento fetal. A relevância deste tipo de mecanismo no ser humano não está esclarecida, não devendo a pioglitazona ser utilizada na gravidez.

#### Amamentação

Demonstrou-se que a pioglitazona se encontra presente no leite de ratos fêmeas em fase de aleitamento. Não se sabe se a pioglitazona é excretada no leite humano. A pioglitazona não deve, por isso, ser administrada a mulheres que se encontram a amamentar.

#### Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em animais não houve efeito no índice de ejaculação, fecundação ou na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A pioglitazona não tem ou tem um efeito negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes que relataram distúrbios visuais devem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reações adversas notificadas em número superior ao placebo ( $>0,5\%$ ) e em mais do que um caso isolado em doentes que receberam pioglitazona em estudos duplamente cegos estão listadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classe de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como:

- muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
- frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )
- raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )
- muito raros ( $<1/10.000$ )
- desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de incidência e de gravidade.

#### Lista em forma de tabela das reações adversas

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
<b>Infeções e Infestações</b>					
infecção do aparelho respiratório superior	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
bronquite					frequente
sinusite	pouco	pouco	pouco	pouco	pouco

<b>Reação Adversa</b>	<b>Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento</b>				
	<b>Mono-terapia</b>	<b>Combinação</b>			
		<b>Com metformina</b>	<b>Com sulfonilureia</b>	<b>Com metformina e sulfonilureia</b>	<b>Com insulina</b>
	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>					
anemia		frequentes			
<b>Doenças do sistema imunitário</b>					
hipersensibilidade e reações alérgicas <sup>1</sup>	desconhecida	hipersensibilidade e reações alérgicas <sup>1</sup>	desconhecida	hipersensibilidade e reações alérgicas <sup>1</sup>	desconhecida
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>					
hipoglicemia			pouco frequentes	muito frequentes	frequentes
aumento de apetite			pouco frequentes		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>					
hipoestesia	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
cefaleia		frequentes	pouco frequentes		
tontura			frequentes		
insônia	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
<b>Afeções oculares</b>					
distúrbios visuais <sup>2</sup>	frequentes	frequentes	pouco frequentes		
edema macular <sup>3</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>					
vertigo			pouco frequentes		
<b>Cardiopatias</b>					
insuficiência cardíaca <sup>4</sup>					frequentes
<b>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>					
câncer da bexiga	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>					
dispneia					frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>					
flatulência		pouco frequentes	frequentes		
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>					
sudação			pouco frequentes		
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>					
fratura óssea <sup>5</sup>	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
artralgias		frequentes		frequentes	frequentes
lombalgia					frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>					
hematúria		frequentes			
glicosuria			pouco frequentes		
proteínuria			pouco frequentes		
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>					
disfunção erétil		frequentes			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>					
edema					muito frequentes
fadiga			pouco frequentes		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>					
aumento de peso <sup>6</sup>	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
aumento da creatinina fosfoquinase no				frequentes	

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
sangue					
desidrogenase láctica aumentada			pouco frequentes		
<u>alanina aminotransferase aumentada</u> <sup>7</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida

#### Descrição das reações adversas selecionadas

<sup>1</sup> Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade em doentes tratados com pioglitazona após a comercialização. Estas reações incluem anafilaxia, angioedema e urticária.

<sup>2</sup> Foram notificadas afeções oculares principalmente no princípio do tratamento, relacionadas com alterações na glicemia devido a alteração temporária na turgescência e no índice de refração do cristalino tal como se verifica com outros agentes hipoglicemiantes.

<sup>3</sup> Foi notificado edema em 6–9% dos doentes tratados com pioglitazona por mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As percentagens de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2-5%. As notificações de edema foram geralmente de ligeiras a moderadas e habitualmente não obrigaram a suspender o tratamento.

<sup>4</sup> Em ensaios clínicos controlados a incidência de ocorrências de insuficiência cardíaca em doentes tratados com pioglitazona foi a mesma que nos grupos de doentes tratados com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada em terapêutica de combinação com insulina. Num ensaio em doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando se adicionou a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste estudo. Neste estudo em doentes que receberam pioglitazona e insulina, foi observada uma maior percentagem de doentes com insuficiência cardíaca nos doentes com idade  $\geq 65$  anos, em comparação com os de idade inferior a 65 anos (9,7% em comparação com 4,0%). Em doentes a tomar insulina sem pioglitazona, a incidência de insuficiência cardíaca foi de 8,2% nos doentes  $\geq 65$  anos, em comparação a 4,0% em doentes com menos de 65 anos. Foi notificada insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, e mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca.

<sup>5</sup> Foi efetuada uma análise dos efeitos adversos notificados de fraturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, randomizados, controlados com comparador, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%). No estudo de 3,5 anos, PROactive, 44/870 (5,1%) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%).

<sup>65</sup> Em ensaios clínicos controlados com comparador ativo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao verificado no grupo do comparador ativo, sulfonilureia. Em ensaios clínicos de combinação a

pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano e adicionada à sulfonilureia de 2,8 kg. Nos grupos comparadores a adição de sulfonilureia à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,3 kg e a adição de metformina à sulfonilureia numa média de perda de peso de 1,0 kg.

<sup>7</sup> Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT três vezes superiores ao limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao verificado nos grupos comparadores com metformina e com sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram pós-comercialização. Embora em casos muito raros tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

Em estudos clínicos, existem doentes que tomaram doses mais elevadas de pioglitazona do que a dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Pode ocorrer hipoglicemia em combinação com as sulfonilureias ou insulina.

#### Tratamento

Devem ser tomadas medidas sintomáticas ou de suporte geral em caso de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes. Hipoglicemiantes orais; excluindo insulinas; Código ATC: A10BG03.

#### Mecanismo de ação

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece atuar através da ativação de recetores nucleares específicos (gama recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e do músculo-esquelético em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glicose e aumenta a eliminação periférica de glicose no caso de resistência à insulina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum.

#### Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio clínico com pioglitazona versus gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até à falência do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) manteve-se em

69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida como adjuvante da metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de HbA1c, foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de HbA1c durante o segundo ano, foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado com placebo, doentes com controlo da glicemia inadequado apesar dum período de otimização de três meses com insulina, foram randomizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da HbA1c de 0,45% comparativamente com os que continuaram a tomar unicamente insulina e uma redução na dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente, uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi estudado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. A pioglitazona foi associada um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto que a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhoria de sensibilidade para a insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas reduções do total de triglicéridos no plasma e de ácidos gordos livres e aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo dos níveis de colesterol LDL.

Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclamida.

No ensaio cardiovascular PROactive, 5.238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente, foram randomizados para pioglitazona ou placebo em adição a terapêutica antidiabética e cardiovascular existente durante 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos; a duração média da diabetes era 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. A fim de serem doentes elegíveis tinham que ter uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com bypass arterial coronário, síndrome coronário agudo, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do ensaio tinha, pelo menos, duas histórias cardiovasculares como critério de entrada. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicação cardiovascular (beta bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Apesar do ensaio ter falhado no que diz respeito ao objetivo primário, que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação major dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações

cardiovasculares a longo prazo, no que diz respeito ao uso de pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

### População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com pioglitazona em todos os subgrupos da população pediátrica da Diabetes Mellitus Tipo 2. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida, e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2 e 60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 7 dias. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

### Distribuição

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 l/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos ativos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

### Biotransformação

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau.

Três dos seis metabolitos identificados são ativos (M-II, M-III e M-IV). Quando a atividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos in vitro não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis do P450 no ser humano, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom, e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respetivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

### Eliminação

Após administração oral de pioglitazona marcada radioactivamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detetar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semivida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respetivo total de metabolitos ativos 16 a 23 horas.

### Doentes idosos

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com 65 anos ou mais de idade e nos indivíduos jovens.

### Compromisso Renal

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respetivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal, mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

### Compromisso Hepático

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fração superior de pioglitazona não ligada.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas  $\leq$  a 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à ação da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade in vitro e in vivo. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas, aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA): não é esperado nenhum impacto ambiental do uso clínico da pioglitazona.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Croscarmellose sódica  
Estearato de magnésio (E572)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters (OPA/Alu/PVC- folha de alumínio) em embalagens de 14, 28, 30, 56, 60, 90 e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21/3/2012  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

No momento da concessão da Autorização de Introdução no Mercado, não é requerida a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento. Não obstante, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento caso o medicamento esteja incluído na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordada.

Deve ser apresentado um PGR atualizado

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve apresentar um programa educacional dirigido a todos os médicos que se espera venham a prescrever/utilizar pioglitazona. Antes da distribuição do Guia para o Prescritor em cada Estado Membro, o Titular da AIM tem que chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente, sobre o conteúdo e formato dos materiais educacionais, juntamente com um plano de comunicação.

- Este programa educacional destina-se a reforçar a consciencialização dos importantes riscos identificados, de cancro da bexiga e insuficiência cardíaca, e as recomendações gerais destinadas a otimizar a margem de benefício-risco ao nível do doente.
- O programa educacional médico deve conter: O Resumo das Características do Medicamento, o Folheto Informativo, e um Guia para o Prescritor

O Guia para o Prescritor deve destacar o seguinte:

- Critérios de seleção dos doentes incluindo a informação de que a Pioglitazona não deve ser utilizada como terapêutica de primeira linha e salientar a necessidade de avaliação periódica do benefício do tratamento.
- O risco de cancro da bexiga e conselhos adequados de minimização do risco.
- O risco de insuficiência cardíaca e conselhos adequados de minimização do risco.
- Precauções na utilização em idosos, devido aos riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca).

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

#### **A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Paglitaz 15 mg comprimidos MG

Pioglitazona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.

Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

56 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Paglitaz 15 mg genérico

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Paglitaz 15 mg comprimidos

Pioglitazona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Paglitaz 30 mg comprimidos MG

Pioglitazona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.

Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

56 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Paglitaz 30 mg genérico

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Paglitaz 30 mg comprimidos

Pioglitazona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Paglitaz 45 mg comprimidos MG

Pioglitazona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.

Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

56 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Paglitaz 45 mg genérico

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Paglitaz 45 mg comprimidos

Pioglitazona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Paglitaz 15 mg comprimidos**

Pioglitazona

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Paglitaz e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar utilizar Paglitaz
3. Como tomar Paglitaz
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Paglitaz
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Paglitaz e para que é utilizado**

Paglitaz contém pioglitazona. É um medicamento antidiabético usado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não-insulino dependente), quando a metformina não é adequada ou não funcionou corretamente. Esta é a diabetes que se desenvolve normalmente na fase adulta.

Paglitaz ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando sofrer de diabetes tipo 2, ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz.

O seu médico irá verificar se Paglitaz está a ter efeito três a seis meses após ter começado a tomá-lo.

Paglitaz pode ser utilizado isoladamente em doentes sem capacidade para tomarem metformina e nos quais o tratamento com dieta e o exercício não conseguiram controlar o nível de açúcar no sangue ou pode ser adicionado a outras terapêuticas (como metformina, sulfonilureia ou insulina) que não conseguiram assegurar um controlo suficiente do nível de açúcar no sangue.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Paglitaz**

##### **Não tome Paglitaz**

- se tem alergia à pioglitazona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver insuficiência cardíaca ou se já tiver tido insuficiência cardíaca.
- se tiver doença no fígado.
- se já tiver tido cetoacidose diabética (complicação da diabetes que provoca uma rápida perda de peso, náuseas e vómitos).
- se tiver ou já tiver tido cancro da bexiga.
- se tiver sangue na urina que o seu médico não tenha verificado.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Paglitaz

- se retém água (retenção de líquidos) ou se tem insuficiência cardíaca, em particular se tiver mais de 75 anos. Se tomar medicamentos anti-inflamatórios que também podem causar retenção de líquidos e inchaço, deve também informar o seu médico.

- se tiver um tipo especial de doença ocular provocada pela diabetes chamado edema macular (edema na parte posterior do olho).
- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular enquanto toma Paglitaz. Se esta situação se aplica a si, utilize contraceção adequada para evitar uma gravidez não planeada.
- se tiver algum problema de fígado ou coração. Antes de tomar Paglitaz deverá realizar análises ao sangue para saber se o seu fígado está a funcionar bem e esta análise deve ser realizada periodicamente. Alguns doentes com longa história de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca ou que já tiveram um acidente vascular que foram tratados com Paglitaz e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, um aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).

Se toma Paglitaz com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar do sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicémia).

Poderá também ter menos número de glóbulos vermelhos (anemia).

#### **Fraturas ósseas**

Verificou-se um maior número de fraturas ósseas nos doentes, particularmente nas mulheres, a tomar pioglitazona. O seu médico terá isto em atenção quando tratar da sua diabetes.

#### **Crianças e adolescentes**

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

#### **Outros medicamentos e Paglitaz**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Habitualmente pode continuar a tomar outros medicamentos enquanto estiver a fazer tratamento com Paglitaz. Contudo, alguns medicamentos poderão interferir com a quantidade de açúcar no sangue:

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratamento da tuberculose e de outras infeções)

Avise o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar um destes medicamentos. O seu açúcar no sangue deve ser verificado, e a dose de Paglitaz pode ter que ser alterada.

#### **Paglitaz com alimentos e bebidas**

Pode tomar os comprimidos durante ou após as refeições. Deve engolir os comprimidos com um copo de água.

#### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O seu médico irá aconselhá-la a descontinuar este medicamento.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A pioglitazona não afetará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas tenha cuidado se tiver alterações na sua visão.

#### **Paglitaz contém lactose mono-hidratada**

Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns tipos de açúcar, consulte o seu médico antes de tomar os comprimidos de Paglitaz.

### **3. Como tomar Paglitaz**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve tomar um comprimido uma vez por dia. Se necessário, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar uma dose diferente.

Se sentir que o efeito de Paglitaz é demasiado fraco, fale com o seu médico.

Quando Paglitaz é tomado juntamente com outros medicamentos utilizados para o tratamento da diabetes (tais como, insulina, cloropropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida) o seu médico informá-lo-á se precisa de tomar uma dose mais pequena dos seus medicamentos.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise ao sangue periodicamente durante o tratamento com Paglitaz. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente.

Se estiver a fazer uma dieta para diabéticos, deve continuar enquanto estiver a tomar Paglitaz.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares: se aumentar de peso, informe o seu médico.

#### **Utilização em crianças e adolescentes**

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

#### **Se tomar mais Paglitaz do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. O seu açúcar no sangue poderá descer abaixo do nível normal. Recomenda-se por isso que tenha consigo pacotes de açúcar, rebuçados, biscoitos ou sumos de fruta para que este aumente novamente.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Paglitaz**

Tome Paglitaz diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, continue a tomar a dose seguinte como normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu.

#### **Se parar de tomar Paglitaz**

Paglitaz deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar Paglitaz, o açúcar no seu sangue pode subir. Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em particular, os doentes têm sentido os seguintes efeitos secundários graves:

Insuficiência cardíaca tem sido frequentemente sentida (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes a tomar Paglitaz em combinação com insulina. Os sintomas incluem uma invulgar dificuldade em respirar ou um rápido aumento de peso ou um inchaço localizado (edema). Se apresentar algum destes sintomas, especialmente se tiver mais de 65 anos, fale imediatamente com o seu médico.

Cancro da bexiga tem sido pouco frequentemente observado (pode afetar até 1 em 100 pessoas) em doentes a tomar pioglitazona. Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

Inchaço localizado (edema) tem também sido muito frequentemente sentido em doentes a tomar Paglitaz em combinação com insulina. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Fraturas ósseas têm sido frequentemente comunicadas (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em mulheres que tomam Paglitaz. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Visão turva devido a um inchaço (ou líquido) na parte de trás do olho (frequência desconhecida) também tem sido comunicada em doentes a tomar Paglitaz. Se tiver este sintoma pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível. Igualmente, se já apresentar visão turva e o sintoma se agravar, informe o seu médico assim que possível.

Foram notificadas reações alérgicas (frequência desconhecida) em doentes a tomarem Paglitaz. Se apresentar uma reação alérgica grave, incluindo urticária e inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta que possa causar dificuldade em respirar ou engolir pare de tomar este medicamento e consulte o seu médico assim que possível.

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns doentes que tomaram Paglitaz são:

frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeção respiratória
- perturbações da visão
- aumento de peso
- entorpecimento (adormecimento dos membros)

pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- inflamação dos seios paranasais (sinusite)
- dificuldade em dormir (insónia)

desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- aumento das enzimas do fígado
- reações alérgicas

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns dos doentes que tomaram Paglitaz com outros antidiabéticos orais são:

muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diminuição do açúcar no sangue (hipoglicemia)

frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoa)

- dor de cabeça
- tonturas
- dor nas articulações
- impotência
- dor nas costas
- dificuldade em respirar
- uma redução pequena na contagem dos glóbulos vermelhos
- flatulência

pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoa)

- açúcar na urina, proteínas na urina
- aumento das enzimas
- vertigens
- sudção
- fadiga
- aumento do apetite

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, por favor fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Paglitaz**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Paglitaz**

- A substância ativa é a pioglitazona. Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose (E463), croscarmellose sódica e estearato de magnésio (E572).

#### **Qual o aspeto de Paglitaz e conteúdo da embalagem**

Comprimidos redondos, com arestas biseladas, de cor branca a quase branca e marcados com “15” numa face (diâmetro 7,0 mm).

Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister de 14, 28, 30, 56, 60, 90 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 654

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Malta**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Nederland**

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Sverige AB

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

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Paglitaz 30 mg comprimidos**

Pioglitazona

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Paglitaz e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar utilizar Paglitaz
3. Como tomar Paglitaz
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Paglitaz
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Paglitaz e para que é utilizado**

Paglitaz contém pioglitazona. É um medicamento antidiabético usado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não-insulino dependente), quando a metformina não é adequada ou não funcionou corretamente. Esta é a diabetes que se desenvolve normalmente na fase adulta.

Paglitaz ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando sofrer de diabetes tipo 2, ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz.

O seu médico irá verificar se Paglitaz está a ter efeito três a seis meses após ter começado a tomá-lo.

Paglitaz pode ser utilizado isoladamente em doentes sem capacidade para tomarem metformina e nos quais o tratamento com dieta e o exercício não conseguiram controlar o nível de açúcar no sangue ou pode ser adicionado a outras terapêuticas (como metformina, sulfonilureia ou insulina) que não conseguiram assegurar um controlo suficiente do nível de açúcar no sangue.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Paglitaz**

##### **Não tome Paglitaz**

- se tem alergia à pioglitazona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver insuficiência cardíaca ou se já tiver tido insuficiência cardíaca.
- se tiver doença no fígado.
- se já tiver tido cetoacidose diabética (complicação da diabetes que provoca uma rápida perda de peso, náuseas e vômitos).
- se tiver ou já tiver tido cancro da bexiga.
- se tiver sangue na urina que o seu médico não tenha verificado.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Paglitaz

- se retém água (retenção de líquidos) ou se tem insuficiência cardíaca, em particular se tiver mais de 75 anos. Se tomar medicamentos anti-inflamatórios que também podem causar retenção de líquidos e inchaço, deve também informar o seu médico.

- se tiver um tipo especial de doença ocular provocada pela diabetes chamado edema macular (edema na parte posterior do olho).
- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular enquanto toma Paglitaz. Se esta situação se aplica a si, utilize contraceção adequada para evitar uma gravidez não planeada.
- se tiver algum problema de fígado ou coração. Antes de tomar Paglitaz deverá realizar análises ao sangue para saber se o seu fígado está a funcionar bem e esta análise deve ser realizada periodicamente. Alguns doentes com longa história de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca ou que já tiveram um acidente vascular que foram tratados com Paglitaz e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, um aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).

Se toma Paglitaz com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar do sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicémia).

Poderá também ter menos número de glóbulos vermelhos (anemia).

#### **Fraturas ósseas**

Verificou-se um maior número de fraturas ósseas nos doentes, particularmente nas mulheres a tomar pioglitazona. O seu médico terá isto em atenção quando tratar da sua diabetes.

#### **Crianças e adolescentes**

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

#### **Outros medicamentos e Paglitaz**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Habitualmente pode continuar a tomar outros medicamentos enquanto estiver a fazer tratamento com Paglitaz. Contudo, alguns medicamentos poderão interferir com a quantidade de açúcar no sangue:

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratamento da tuberculose e de outras infeções)

Avise o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar um destes medicamentos. O seu açúcar no sangue deve ser verificado, e a dose de Paglitaz pode ter que ser alterada.

#### **Paglitaz com alimentos e bebidas**

Pode tomar os comprimidos durante ou após as refeições. Deve engolir os comprimidos com um copo de água.

#### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O seu médico irá aconselhá-la a descontinuar este medicamento.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A pioglitazona não afetará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas tenha cuidado se tiver alterações na sua visão.

#### **Paglitaz contém lactose mono-hidratada**

Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns tipos de açúcar, consulte o seu médico antes de tomar os comprimidos de Paglitaz.

### **3. Como tomar Paglitaz**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu

médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve tomar um comprimido uma vez por dia. Se necessário, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar uma dose diferente.

Se sentir que o efeito de Paglitaz é demasiado fraco, fale com o seu médico.

Quando Paglitaz é tomado juntamente com outros medicamentos utilizados para o tratamento da diabetes (tais como, insulina, cloropropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida) o seu médico informá-lo-á se precisa de tomar uma dose mais pequena dos seus medicamentos.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise ao sangue periodicamente durante o tratamento com Paglitaz. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente.

Se estiver a fazer uma dieta para diabéticos, deve continuar enquanto estiver a tomar Paglitaz.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares: se aumentar de peso, informe o seu médico.

#### **Utilização em crianças e adolescentes**

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

#### **Se tomar mais Paglitaz do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. O seu açúcar no sangue poderá descer abaixo do nível normal. Recomenda-se por isso que tenha consigo pacotes de açúcar, rebuçados, biscoitos ou sumos de fruta para que este aumente novamente.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Paglitaz**

Tome Paglitaz diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, continue a tomar a dose seguinte como normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu.

#### **Se parar de tomar Paglitaz**

Paglitaz deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar Paglitaz, o açúcar no seu sangue pode subir. Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em particular, os doentes têm sentido os seguintes efeitos secundários graves:

Insuficiência cardíaca tem sido frequentemente sentida (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes a tomar Paglitaz em combinação com insulina. Os sintomas incluem uma invulgar dificuldade em respirar ou um rápido aumento de peso ou um inchaço localizado (edema). Se apresentar algum destes sintomas, especialmente se tiver mais de 65 anos, fale imediatamente com o seu médico.

Cancro da bexiga tem sido pouco frequentemente observado (pode afetar até 1 em 100 pessoas) em doentes a tomar pioglitazona. Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

Inchaço localizado (edema) tem também sido muito frequentemente sentido em doentes a tomar Paglitaz em combinação com insulina. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Fraturas ósseas têm sido frequentemente comunicadas (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em mulheres que tomam Paglitaz. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Visão turva devido a um inchaço (ou líquido) na parte de trás do olho (frequência desconhecida) também tem sido comunicada em doentes a tomar Paglitaz. Se tiver este sintoma pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível. Igualmente, se já apresentar visão turva e o sintoma se agravar, informe o seu médico assim que possível.

Foram notificadas reações alérgicas (frequência desconhecida) em doentes a tomarem Paglitaz. Se apresentar uma reação alérgica grave, incluindo urticária e inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta que possa causar dificuldade em respirar ou engolir pare de tomar este medicamento e consulte o seu médico assim que possível.

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns doentes que tomaram Paglitaz são:

frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeção respiratória
- perturbações da visão
- aumento de peso
- entorpecimento (adormecimento dos membros)

pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- inflamação dos seios paranasais (sinusite)
- dificuldade em dormir (insónia)

desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- aumento das enzimas do fígado
- reações alérgicas

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns dos doentes que tomaram Paglitaz com outros antidiabéticos orais são:

muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diminuição do açúcar no sangue (hipoglicemia)

frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- tonturas
- dor nas articulações
- impotência
- dor nas costas
- dificuldade em respirar
- uma redução pequena na contagem dos glóbulos vermelhos
- flatulência

pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- açúcar na urina, proteínas na urina
- aumento das enzimas
- vertigens
- sudção
- fadiga
- aumento do apetite

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, por favor fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Paglitaz**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Paglitaz**

- A substância ativa é a pioglitazona. Cada comprimido contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose (E463), croscarmellose sódica e estearato de magnésio (E572).

#### **Qual o aspeto de Paglitaz e conteúdo da embalagem**

Comprimidos redondos, com arestas biseladas, de cor branca a quase branca (diâmetro 8,0 mm).

Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister de 14, 28, 30, 56, 60, 90 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

Представителство на KRKA в България

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA, d.d., Novo mesto

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 654

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Malta**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Nederland**

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Sverige AB

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

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível Informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Paglitaz 45 mg comprimidos**

Pioglitazona

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Paglitaz e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar utilizar Paglitaz
3. Como tomar Paglitaz
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Paglitaz
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Paglitaz e para que é utilizado**

Paglitaz contém pioglitazona. É um medicamento antidiabético usado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não-insulino dependente), quando a metformina não é adequada ou não funcionou corretamente. Esta é a diabetes que se desenvolve normalmente na fase adulta.

Paglitaz ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando sofrer de diabetes tipo 2, ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz.

O seu médico irá verificar se Paglitaz está a ter efeito três a seis meses após ter começado a tomá-lo.

Paglitaz pode ser utilizado isoladamente em doentes sem capacidade para tomarem metformina e nos quais o tratamento com dieta e o exercício não conseguiram controlar o nível de açúcar no sangue ou pode ser adicionado a outras terapêuticas (como metformina, sulfonilureia ou insulina) que não conseguiram assegurar um controlo suficiente do nível de açúcar no sangue.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Paglitaz**

##### **Não tome Paglitaz**

- se tem alergia à pioglitazona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver insuficiência cardíaca ou se já tiver tido insuficiência cardíaca.
- se tiver doença no fígado.
- se já tiver tido cetoacidose diabética (complicação da diabetes que provoca uma rápida perda de peso, náuseas e vómitos).
- se tiver ou já tiver tido cancro da bexiga.
- se tiver sangue na urina que o seu médico não tenha verificado.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Paglitaz

- se retém água (retenção de líquidos) ou se tem insuficiência cardíaca, em particular se tiver mais de 75 anos. Se tomar medicamentos anti-inflamatórios que também podem causar retenção de líquidos e inchaço, deve também informar o seu médico.

- se tiver um tipo especial de doença ocular provocada pela diabetes chamado edema macular (edema na parte posterior do olho).
- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular enquanto toma Paglitaz. Se esta situação se aplica a si, utilize contraceção adequada para evitar uma gravidez não planeada.
- se tiver algum problema de fígado ou coração. Antes de tomar Paglitaz deverá realizar análises ao sangue para saber se o seu fígado está a funcionar bem e esta análise deve ser realizada periodicamente. Alguns doentes com longa história de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca ou que já tiveram um acidente vascular que foram tratados com Paglitaz e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, um aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).

Se toma Paglitaz com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar do sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicémia).

Poderá também ter menos número de glóbulos vermelhos (anemia).

#### **Fraturas ósseas**

Verificou-se um maior número de fraturas ósseas nos doentes, particularmente nas mulheres a tomar pioglitazona. O seu médico terá isto em atenção quando tratar da sua diabetes.

#### **Crianças e adolescentes**

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

#### **Outros medicamentos e Paglitaz**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Habitualmente pode continuar a tomar outros medicamentos enquanto estiver a fazer tratamento com Paglitaz. Contudo, alguns medicamentos poderão interferir com a quantidade de açúcar no sangue:

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratamento da tuberculose e de outras infeções)

Avise o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar um destes medicamentos. O seu açúcar no sangue deve ser verificado, e a dose de Paglitaz pode ter que ser alterada.

#### **Paglitaz com alimentos e bebidas**

Pode tomar os comprimidos durante ou após as refeições. Deve engolir os comprimidos com um copo de água.

#### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O seu médico irá aconselhá-la a descontinuar este medicamento.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A pioglitazona não afetará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas tenha cuidado se tiver alterações na sua visão.

#### **Paglitaz contém lactose mono-hidratada**

Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns tipos de açúcar, consulte o seu médico antes de tomar os comprimidos de Paglitaz.

### **3. Como tomar Paglitaz**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve tomar um comprimido uma vez por dia. Se necessário, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar uma dose diferente.

Se sentir que o efeito de Paglitaz é demasiado fraco, fale com o seu médico.

Quando Paglitaz é tomado juntamente com outros medicamentos utilizados para o tratamento da diabetes (tais como, insulina, cloropropamida, glibenclamida, gliclazida, tolbutamida) o seu médico informá-lo-á se precisa de tomar uma dose mais pequena dos seus medicamentos.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise ao sangue periodicamente durante o tratamento com Paglitaz. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente.

Se estiver a fazer uma dieta para diabéticos, deve continuar enquanto estiver a tomar Paglitaz.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares: se aumentar de peso, informe o seu médico.

#### **Utilização em crianças e adolescentes**

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

#### **Se tomar mais Paglitaz do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. O seu açúcar no sangue poderá descer abaixo do nível normal. Recomenda-se por isso que tenha consigo pacotes de açúcar, rebuçados, biscoitos ou sumos de fruta para que este aumente novamente.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Paglitaz**

Tome Paglitaz diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, continue a tomar a dose seguinte como normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu.

#### **Se parar de tomar Paglitaz**

Paglitaz deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar Paglitaz, o açúcar no seu sangue pode subir. Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em particular, os doentes têm sentido os seguintes efeitos secundários graves:

Insuficiência cardíaca tem sido frequentemente sentida (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes a tomar Paglitaz em combinação com insulina. Os sintomas incluem uma invulgar dificuldade em respirar ou um rápido aumento de peso ou um inchaço localizado (edema). Se apresentar algum destes sintomas, especialmente se tiver mais de 65 anos, fale imediatamente com o seu médico.

Cancro da bexiga tem sido pouco frequentemente observado (pode afetar até 1 em 100 pessoas) em doentes a tomar pioglitazona. Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

Inchaço localizado (edema) tem também sido muito frequentemente sentido em doentes a tomar Paglitaz em combinação com insulina. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Fraturas ósseas têm sido frequentemente comunicadas (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em mulheres que tomam Paglitaz. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Visão turva devido a um inchaço (ou líquido) na parte de trás do olho (frequência desconhecida) também tem sido comunicada em doentes a tomar Paglitaz. Se tiver este sintoma pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível. Igualmente, se já apresentar visão turva e o sintoma se agravar, informe o seu médico assim que possível.

Foram notificadas reações alérgicas (frequência desconhecida) em doentes a tomarem Paglitaz. Se apresentar uma reação alérgica grave, incluindo urticária e inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta que possa causar dificuldade em respirar ou engolir pare de tomar este medicamento e consulte o seu médico assim que possível.

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns doentes que tomaram Paglitaz são:

frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeção respiratória
- perturbações da visão
- aumento de peso
- entorpecimento (adormecimento dos membros)

pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- inflamação dos seios paranasais (sinusite)
- dificuldade em dormir (insónia)

desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- aumento das enzimas do fígado
- reações alérgicas

Os outros efeitos secundários que foram sentidos por alguns dos doentes que tomaram Paglitaz com outros antidiabéticos orais são:

muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diminuição do açúcar no sangue (hipoglicemia)

frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- tonturas
- dor nas articulações
- impotência
- dor nas costas
- dificuldade em respirar
- uma redução pequena na contagem dos glóbulos vermelhos
- flatulência

pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- açúcar na urina, proteínas na urina
- aumento das enzimas
- vertigens
- sudação
- fadiga
- aumento do apetite

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, por favor fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Paglitaz**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Paglitaz**

- A substância ativa é a pioglitazona. Cada comprimido contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose (E463), croscarmellose sódica e estearato de magnésio (E572).

#### **Qual o aspeto de Paglitaz e conteúdo da embalagem**

Comprimidos redondos, com arestas biseladas, de cor branca a quase branca e marcados com “45” numa face (diâmetro 10,0 mm).

Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister de 14, 28, 30, 56, 60, 90 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

Представителство на KRKA в България

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA, d.d., Novo mesto

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 654

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Malta**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 8080

**Nederland**

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Sverige AB

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

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

**Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado