

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pioglitazona Accord 15 mg comprimidos
Pioglitazona Accord 30 mg comprimidos
Pioglitazona Accord 45 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pioglitazona Accord 15 mg comprimidos

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

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 37,24 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Pioglitazona Accord 30 mg comprimidos

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

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 74,46 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Pioglitazona Accord 45 mg comprimidos

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

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 111,70 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Pioglitazona Accord 15 mg comprimidos

Os comprimidos são comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, de cor branca a esbranquiçada, com a gravação "P" num lado e "15" no outro lado.

Pioglitazona Accord 30 mg comprimidos

Os comprimidos são comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, planos, de cor branca a esbranquiçada, com bordos em bisel e a gravação "PIO" num lado e "30" no outro lado.

Pioglitazona Accord 45 mg comprimidos

Os comprimidos são comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, planos, de cor branca a esbranquiçada, com bordos em bisel e a gravação "PIO" num lado e "45" no outro lado.

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 mellitus 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 adequação da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA_{1c} 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

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).

Compromisso 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.

Compromisso Hepático

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 Accord em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem 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 é 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. prévio enfarte de miocárdio, doença arterial coronária sintomática ou 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 da 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.

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. Estudos epidemiológicos sugeriram também um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, embora nem todos os estudos tenham identificado um aumento estatisticamente significativo do risco.

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, por ex. 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 ($ALT > 2,5 \times$ 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 $3 \times$ 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 $> 3 \times$ 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, podem estar em risco de hipoglicemia relacionada com a dose, e pode ser necessário reduzir a 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, aleatorizados, 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%).

O risco de fraturas deve ser tido em conta no acompanhamento a longo prazo de mulheres tratadas com pioglitazona (ver secção 4.8).

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 deve ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p. ex., genfibrozil) ou de indutores (p. ex., rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo da glicemia deve ser monitorizado regularmente. Deve considerar-se o ajuste da dose de pioglitazona de acordo com a posologia recomendada ou alterações do tratamento antidiabético (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Pioglitazona Accord 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 prevêem 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 3 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

Os efeitos de Pioglitazona Accord sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, os doentes que relataram distúrbios visuais devem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabelada de reações adversas

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 ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem de incidência decrescente seguida de gravidade decrescente.

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Infeções e infestações					
infecção do aparelho respiratório superior	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
bronquite					frequentes
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
eoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)					
cancro da bexiga	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático					
anemia		frequentes			
Doenças do sistema imunitário					
hipersensibilidade e reações alérgicas ¹	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição					
hipoglicemia			pouco frequentes	muito frequentes	frequentes
aumento de apetite			pouco frequentes		
Doenças do sistema nervoso					
hipoestesia	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
cefaleia		frequentes	pouco frequentes		
tontura			frequentes		
insónia	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Afeções oculares					
distúrbios visuais ²	frequentes	frequentes	pouco frequentes		
edema macular	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
Afeções do ouvido e do labirinto					
vertigens			pouco frequentes		
Cardiopatias					
insuficiência cardíaca ³					frequentes
Doenças respiratórias,					

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Mono-terapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
torácicas e do mediastino					
dispneia					frequentes
Doenças gastrointestinais					
flatulência		pouco frequentes	frequentes		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
sudação			pouco frequentes		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
fratura óssea ⁴	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
artralgias		frequentes		frequentes	frequentes
lombalgia					frequentes
Doenças renais e urinárias					
hematúria		frequentes			
glicosúria			pouco frequentes		
proteinúria			pouco frequentes		
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
disfunção erétil		frequentes			
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
Edema ⁵					muito frequentes
fadiga			pouco frequentes		
Exames complementares de diagnóstico					
aumento de peso ⁶	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
aumento da creatinina fosfoquinase no sangue				frequentes	

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

Descrição das reações adversas assinaladas

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

² 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.

³ 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 ≥ 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 ≥ 65 anos, em comparação a 4,0% em doentes com menos de 65 anos. Foi notificada muito raramente insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, mas mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca.

⁴ Foi efetuada uma análise dos efeitos adversos notificados de fraturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, aleatorizados, 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%). Após a comercialização, foram notificadas fraturas ósseas tanto em doentes do sexo masculino como do sexo feminino (ver secção 4.4)

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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

Em estudos clínicos, houve 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. 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.

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.

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. 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 HbA_{1c} , foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de HbA_{1c} 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 aleatorizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da HbA_{1c} 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 aleatorizados 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 apresentação dos resultados dos estudos com 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 radioativamente 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.

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 foram documentadas 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 achados.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Não é esperado nenhum impacto ambiental do uso clínico da pioglitazona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carmelose cálcica
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Pioglitazona Accord 15 mg comprimidos: 3 anos
Pioglitazona Accord 30 mg/ 45 mg comprimidos: 4 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 de alumínio/alumínio, embalagens de 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 e 196 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

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

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

EU/1/11/722/001-010 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 comprimidos alumínio/alumínio blister)
EU/1/11/722/011-020 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 comprimidos alumínio/alumínio blister)
EU/1/11/722/021-030 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 comprimidos alumínio/alumínio blister)

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

Data da primeira autorização: 21 Março 2012
Data da última renovação: 05 de dezembro de 2016

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/>.

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**

FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável (veis) pela liberação do lote

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

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

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

CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

A. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos 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 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades 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 que sejam acordadas.

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).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Pioglitazona Accord 15 mg comprimidos
Pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada.
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos
112 comprimidos
196 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**

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pioglitazona Accord 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pioglitazona Accord 15 mg comprimidos
Pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS (PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO)

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

Pioglitazona Accord 30 mg comprimidos
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

Também contém lactose mono-hidratada.
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos
112 comprimidos
196 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**

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pioglitazona Accord 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pioglitazona Accord 30 mg comprimidos
Pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS (PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO)

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

Pioglitazona Accord 45 mg comprimidos
Pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada.
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos
112 comprimidos
196 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**

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pioglitazona Accord 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pioglitazona Accord 45 mg comprimidos
Pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS (PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Pioglitazona Accord 15 mg comprimidos

Pioglitazona Accord 30 mg comprimidos

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

1. O que é Pioglitazona Accord e para que é utilizado

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

Pioglitazona Accord ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando tiver diabetes tipo 2, ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz. O seu médico irá verificar se Pioglitazona Accord está a ter efeito 3 a 6 meses após ter começado a tomá-lo.

Pioglitazona Accord pode ser utilizado isoladamente em doentes que não podem tomar 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 Pioglitazona Accord

Não tome Pioglitazona Accord

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Pioglitazona Accord (ver também secção 4).

- 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 tem um tipo especial de doença diabética que afeta os olhos chamada edema macular (inchaço da região posterior do olho).
- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular novamente enquanto toma Pioglitazona Accord. Se esta situação se aplica a si, utilize contraceção adequada para evitar uma gravidez não planeada.
- se tem algum problema de fígado ou coração. Antes de tomar Pioglitazona Accord, 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 Pioglitazona Accord 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 Pioglitazona Accord com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar do sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicemia).

Poderá também ter uma redução no número de glóbulos vermelhos (anemia).

Fraturas ósseas

Verificou-se um maior número de fraturas ósseas nas mulheres (mas não nos homens) a tomar pioglitazona. O seu médico terá isto em atenção quando tratar a sua diabetes.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Pioglitazona Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

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

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizada 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 Pioglitazona Accord pode ter que ser alterada.

Pioglitazona Accord com alimentos e bebidas

Pode tomar os comprimidos acompanhados ou não de alimentos. Deve engolir os comprimidos com um copo de água.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico:

- se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.
- se está a amamentar ou se pensa amamentar o seu bebé.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Pioglitazona Accord contém lactose mono-hidratada

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Pioglitazona Accord

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

A dose inicial habitual é um comprimido de 15 mg ou de 30 mg de pioglitazona uma vez por dia. O seu médico pode aumentar a dose até um máximo de 45 mg uma vez por dia. O seu médico dir-lhe-á qual a dose a tomar.

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

Quando Pioglitazona Accord 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 Pioglitazona Accord. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente.

Se estiver a fazer uma dieta especial para a diabetes, deve continuar enquanto estiver a tomar Pioglitazona Accord.

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

Se tomar mais Pioglitazona Accord do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com um 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.

Caso se tenha esquecido de tomar Pioglitazona Accord

Tome Pioglitazona Accord 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 de tomar.

Se parar de tomar Pioglitazona Accord

Pioglitazona Accord deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar Pioglitazona Accord, 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:

Tem sido frequentemente sentida insuficiência cardíaca (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes a tomar Pioglitazona Accord em combinação com insulina. Os sintomas incluem uma invulgar dificuldade em respirar ou um rápido aumento de peso ou um inchaço localizado (edema). Se sentir algum destes sintomas, fale imediatamente com um médico.

Câncer da bexiga tem sido pouco frequentemente observado (pode afetar até 1 em 100 pessoas) em doentes a tomar Pioglitazona Accord. 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.

Tem também sido muito frequentemente sentido (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas) inchaço localizado (edema) em doentes a tomar Pioglitazona Accord em combinação com insulina. Se sentir este efeito secundário, fale com o seu médico assim que possível.

Têm sido frequentemente notificadas fraturas ósseas (podem afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes do sexo feminino que tomam Pioglitazona Accord, e também foram notificadas em doentes do sexo masculino (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) que tomam Pioglitazona Accord. 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 (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) também tem sido notificada em doentes a tomar Pioglitazona Accord. 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.

Sangue na urina de alguns doentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100) também tem sido comunicado em doentes a tomar Pioglitazona Accord em combinação com metformina. Se tiver este sintoma pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível.

Reações alérgicas foram notificadas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) em doentes a tomarem Pioglitazona Accord. 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 Pioglitazona Accord são:

frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeção respiratória
- perturbações da visão
- aumento de peso
- entorpecimento (adormecimento dos braços e/ou pernas)

pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

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

desconhecida (a frequência não pode ser calculada 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 Pioglitazona Accord com outros antidiabéticos orais são:

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

- diminuição do açúcar no sangue (hipoglicemia)

frequentes (podem 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 (libertação de gases com mais frequência)

pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

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

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Pioglitazona Accord

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 Pioglitazona Accord

- A substância ativa de Pioglitazona Accord é a pioglitazona.
- Cada comprimido de Pioglitazona Accord 15 mg contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Cada comprimido de Pioglitazona Accord 30 mg contém 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Cada comprimido de Pioglitazona Accord 45 mg contém 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, carmelose cálcica, hidroxipropilcelulose (E 465) e estearato de magnésio (E 572).

Qual o aspeto de Pioglitazona Accord e conteúdo da embalagem

- Pioglitazona Accord 15 mg são comprimidos não revestidos, redondos, biconvexos, de cor branca a esbranquiçada, com a gravação "P" num lado e "15" no outro lado.

- Pioglitazona Accord 30 mg são comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, planos, de cor branca a esbranquiçada, com bordos em bisel e a gravação "PIO" num lado e "30" no outro lado.
- Pioglitazona Accord 45 mg são comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, planos, de cor branca a esbranquiçada, com bordos em bisel e a gravação "PIO" num lado e "45" no outro lado.

Pioglitazona Accord é apresentado em embalagens blister de 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 e 196 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

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

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

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>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.