

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actos 15 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone come cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, convesse e con impresso '15' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pioglitazone è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:

in monoterapia

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

In duplice terapia orale in combinazione con

- metformina, in pazienti (in particolare pazienti sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante la massima dose tollerata di monoterapia con metformina

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

In triplice terapia orale in combinazione con

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di pioglitazone vanno assunte oralmente una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Pioglitazone può essere somministrato ad una dose iniziale di 15 mg o 30 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata gradualmente fino a 45 mg una volta al giorno.

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

Anziani:

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedi paragrafo 5.2)

Pazienti con insufficienza renale:

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

Pazienti con insufficienza epatica:

Pioglitazone non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedi paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti:

Non ci sono dati disponibili sull'uso di pioglitazone in pazienti al di sotto dei 18 anni di età e pertanto non è raccomandato il suo uso in questo gruppo di età.

4.3 Controindicazioni

Pioglitazone è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV)
- insufficienza epatica
- chetoacidosi diabetica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca:

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio o malattia coronarica sintomatica), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema, particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca.

Sono stati riportati durante la commercializzazione casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca; i pazienti devono essere osservati rispetto a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché insulina e pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Pioglitazone deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

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

Monitoraggio della funzionalità epatica:

Durante l'esperienza post-marketing raramente è stata riportata disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con pioglitazone siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati prima di

iniziare la terapia con pioglitazone in tutti i pazienti. La terapia con pioglitazone non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica. Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con pioglitazone, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta.

Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con pioglitazone deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, la terapia farmacologica deve essere interrotta.

Aumento di peso:

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

Ematologia:

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

Ipoglicemia:

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

Disturbi visivi:

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

Altro:

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

Pioglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) del citocromo P450 2C8. Il controllo glicemico deve essere

monitorato attentamente. Si devono considerare l'aggiustamento della dose di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete (vedere paragrafo 4.5)

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Uso in gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati sull'uomo per determinare la sicurezza di pioglitazone durante la gravidanza. Studi condotti sull'animale con pioglitazone hanno evidenziato un rallentamento dello sviluppo del feto. Questa osservazione è stata attribuita all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che si verifica durante la gravidanza riducendo quindi la disponibilità dei substrati metabolici per la crescita del feto. La rilevanza di un simile meccanismo nell'uomo non è chiara e pioglitazone non deve essere usato in gravidanza.

Uso durante l'allattamento:

Pioglitazone è stato ritrovato nel latte di ratti in allattamento. Non è noto se pioglitazone passi nel latte materno. Quindi, pioglitazone non deve essere somministrato in donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

PIOGLITAZIONE IN MONOTERAPIA

Disturbi oculari

Comune: disturbi visivi

Infezioni e infestazioni

Comune: infezione del tratto respiratorio superiore

Non comune: sinusite

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: ipoestesia

Non comune: insonnia

PIOGLITAZIONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON METFORMINA

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

Comune: anemia

Disturbi oculari

Comune: disturbi visivi

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Non comune: flatulenza

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: cefalea

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Comune: ematuria

Alterazioni del sistema riproduttivo e della mammella

Comune: disfunzione erettile

PIOGLITAZIONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON SULFONILUREA

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comune: vertigini

Disturbi oculari

Non comune: disturbi visivi

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comune: flatulenza

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Non comune: affaticamento

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Non comune: aumento della lattico deidrogenasi

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Non comune: aumento dell'appetito, ipoglicemia

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: capogiro

Non comune: cefalea

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Non comune: glicosuria, proteinuria

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: sudorazione

PIOGLITAZIONE IN TRIPLICE TERAPIA DI COMBINAZIONE ORALE CON METFORMINA E SULFONILUREA

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso, aumento della creatin-fosfochinasi ematica

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: ipoglicemia

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia

PIOGLITAZIONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON INSULINA

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipoglicemia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comune: edema

Infezioni ed infestazioni

Comune: bronchite

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Disturbi dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mal di schiena, artralgia

Disturbi dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Comune: dispnea

Patologie cardiache

Comune: insufficienza cardiaca

DATI POST-MARKETING

Disturbi oculari

Edema maculare: non noto

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

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

Disturbi visivi sono stati riportati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche del glucosio ematico dovute ad un'alterazione temporanea nella turgidità e nell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri agenti ipoglicemizzanti.

Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-marketing si sono manifestati rari casi di aumento degli enzimi

epatici e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari siano stati riportati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportate con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea, ma era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone che con placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Raramente è stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, ma più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

4.9 Sovradosaggio

Alcuni pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Si può verificare ipoglicemia in combinazione con sulfoniluree o insulina. In caso di sovradosaggio devono essere prese misure sintomatiche e di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci orali che riducono il glucosio ematico;
Tiazolidinedioni; codice ATC: A10 BG 03

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nel nucleo (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscolo scheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza.

Viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone vs gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ dopo i primi sei mesi di terapia). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tempo al fallimento del trattamento inferiore nei pazienti trattati con gliclazide, rispetto a quelli trattati con pioglitazone. A due anni, il controllo glicemico (definito come $HbA_{1c} < 8,0\%$) si è mantenuto nel 69% dei pazienti trattati con pioglitazone, in confronto al 50% dei pazienti trattati con gliclazide.

In uno studio a due anni di terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunto a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media rispetto al basale HbA_{1c} è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell' HbA_{1c} durante il secondo anno è stata inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide.

In uno studio controllato verso placebo, i pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante un periodo di 3 mesi di terapia ottimizzata con insulina sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo per 12 mesi. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto una riduzione media di HbA_{1c} di 0,45% rispetto a quelli che hanno continuato la terapia con la sola insulina, e una riduzione della dose di insulina nel gruppo trattato con pioglitazone.

L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto.

In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale.

L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg vs placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane, in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, con aumenti piccoli ma non clinicamente significativi dei livelli di colesterolo LDL.

In studi clinici della durata di due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia post-prandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di outcome cardiovascolare, 5238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Approssimativamente un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere eleggibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo farmaci cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Distribuzione:

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

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

Metabolismo:

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

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

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

Eliminazione:

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

Anziani:

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

Pazienti con insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il farmaco originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata.

Pazienti con insufficienza epatica:

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera consistente dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito ed infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni plasmatiche ≤ 4 volte

l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta. Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati fino a 12 mesi.

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore nel colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carmellosa calcica
Iprolosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
Arundel Great Court
2 Arundel Street
London
WC2R 3DA
Regno Unito

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

EU/1/00/150/001-003, 007, 009, 016-018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13 ottobre 2000.

Data dell'ultimo rinnovo: 13 ottobre 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actos 30 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di pioglitazone come cloridrato.

Per l'elenco degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, piatte e con impresso '30' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pioglitazone è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:

in monoterapia

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

In duplice terapia orale in combinazione con

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

In triplice terapia orale in combinazione con

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di pioglitazone vanno assunte oralmente una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Pioglitazone può essere somministrato ad una dose iniziale di 15 mg o 30 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata gradualmente fino a 45 mg una volta al giorno.

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

Anziani:

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedi paragrafo 5.2)

Pazienti con insufficienza renale:

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

Pazienti con insufficienza epatica:

Pioglitazone non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedi paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti:

Non ci sono dati disponibili sull'uso di pioglitazone in pazienti al di sotto dei 18 anni di età e pertanto non è raccomandato il suo uso in questo gruppo di età.

4.3 Controindicazioni

Pioglitazone è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti/insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV)
- insufficienza epatica
- chetoacidosi diabetica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca:

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio o malattia coronarica sintomatica), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema, particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca.

Sono stati riportati durante la commercializzazione casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca; i pazienti devono essere osservati rispetto a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché insulina e pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Pioglitazone deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

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

Monitoraggio della funzionalità epatica:

Durante l'esperienza post-marketing raramente è stata riportata disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con pioglitazone siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati prima di

iniziare la terapia con pioglitazone in tutti i pazienti. La terapia con pioglitazone non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica. Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con pioglitazone, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta.

Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con pioglitazone deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, la terapia farmacologica deve essere interrotta.

Aumento di peso:

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

Ematologia:

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

Ipoglicemia:

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

Disturbi visivi:

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

Altro:

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

Pioglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) del citocromo P450 2C8. Il controllo glicemico deve essere

monitorato attentamente. Si devono considerare l'aggiustamento della dose di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete (vedere paragrafo 4.5)

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Uso in gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati sull'uomo per determinare la sicurezza di pioglitazone durante la gravidanza. Studi condotti sull'animale con pioglitazone hanno evidenziato un rallentamento dello sviluppo del feto. Questa osservazione è stata attribuita all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che si verifica durante la gravidanza riducendo quindi la disponibilità dei substrati metabolici per la crescita del feto. La rilevanza di un simile meccanismo nell'uomo non è chiara e pioglitazone non deve essere usato in gravidanza.

Uso durante l'allattamento:

Pioglitazone è stato ritrovato nel latte di ratti in allattamento. Non è noto se pioglitazone passi nel latte materno. Quindi, pioglitazone non deve essere somministrato in donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

PIOGLITAZIONE IN MONOTERAPIA

Disturbi oculari

Comune: disturbi visivi

Infezioni e infestazioni

Comune: infezione del tratto respiratorio superiore

Non comune: sinusite

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: ipoestesia

Non comune: insonnia

PIOGLITAZIONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON METFORMINA

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

Comune: anemia

Disturbi oculari

Comune: disturbi visivi

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Non comune: flatulenza

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune : artralgia

Alterazioni del sistema nervoso

Comune : cefalea

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Comune: ematuria

Alterazioni del sistema riproduttivo e della mammella

Comune: disfunzione erettile

PIOGLITAZONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON SULFONILUREA

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comune: vertigini

Disturbi oculari

Non comune: disturbi visivi

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comune: flatulenza

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Non comune: affaticamento

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Non comune: aumento della lattico deidrogenasi

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Non comune: aumento dell'appetito, ipoglicemia

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: capogiro

Non comune: cefalea

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Non comune: glicosuria, proteinuria

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: sudorazione

PIOGLITAZONE IN TRIPLICE TERAPIA DI COMBINAZIONE ORALE CON METFORMINA E SULFONILUREA

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso, aumento della creatin-fosfochinasi ematica

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: ipoglicemia

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia

PIOGLITAZIONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON INSULINA

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipoglicemia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comune: edema

Infezioni ed infestazioni

Comune: bronchite

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Disturbi dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mal di schiena, artralgia

Disturbi dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Comune: dispnea

Patologie cardiache

Comune: insufficienza cardiaca

DATI POST-MARKETING

Disturbi oculari:

Edema maculare: non noto

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

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

Disturbi visivi sono stati riportati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche del glucosio ematico dovute ad un'alterazione temporanea nella turgidità e nell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri agenti ipoglicemizzanti.

Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-marketing si sono manifestati rari casi di aumento degli enzimi

epatici e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari siano stati riportati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportati con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea, ma era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone che con placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Raramente è stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, ma più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.

4.9 Sovradosaggio

Alcuni pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Si può verificare ipoglicemia in combinazione con sulfoniluree o insulina. In caso di sovradosaggio devono essere prese misure sintomatiche e di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci orali che riducono il glucosio ematico; Tiazolidinedioni; codice ATC: A10 BG 03

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nel nucleo (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscolo scheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza.

Viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone vs gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ dopo i primi sei mesi di terapia). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tempo al fallimento del trattamento inferiore nei pazienti trattati con gliclazide, rispetto a quelli trattati con pioglitazone. A due anni, il controllo glicemico (definito come $HbA_{1c} < 8,0\%$) si è mantenuto nel 69% dei pazienti trattati con pioglitazone, in confronto al 50% dei pazienti trattati con gliclazide.

In uno studio a due anni di terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunto a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media rispetto al basale HbA_{1c} è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell' HbA_{1c} durante il secondo anno è stata inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide.

In uno studio controllato verso placebo, i pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante un periodo di 3 mesi di terapia ottimizzata con insulina sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo per 12 mesi. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto una riduzione media di HbA_{1c} di 0,45% rispetto a quelli che hanno continuato la terapia con la sola insulina, e una riduzione della dose di insulina nel gruppo trattato con pioglitazone.

L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto.

In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale.

L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg vs placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, con aumenti piccoli ma non clinicamente significativi dei livelli di colesterolo LDL.

In studi clinici della durata di due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia postprandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di outcome cardiovascolare, 5238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Approssimativamente un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere eleggibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo farmaci cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Distribuzione:

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

Metabolismo:

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

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

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

Eliminazione:

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

Anziani:

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

Pazienti con insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il farmaco originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata.

Pazienti con insufficienza epatica:

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera consistente dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito ed infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni plasmatiche ≤ 4 volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli

animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta. Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati fino a 12 mesi.

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore nel colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carmellosa calcica
Iprolosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
Arundel Great Court
2 Arundel Street
London
WC2R 3DA
Regno Unito

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

EU/1/00/150/004-006, 008, 010, 019-021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13 ottobre 2000.

Data dell'ultimo rinnovo: 13 ottobre 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actos 45 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 45 mg di pioglitazone come cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, piatte e con impresso '45' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pioglitazone è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:

in monoterapia

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

In duplice terapia orale in combinazione con

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

In triplice terapia orale in combinazione con

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di pioglitazone vanno assunte oralmente una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Pioglitazone può essere somministrato ad una dose iniziale di 15 mg o 30 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata gradualmente fino a 45 mg una volta al giorno.

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

Anziani:

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedi paragrafo 5.2)

Pazienti con insufficienza renale:

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

Pazienti con insufficienza epatica:

Pioglitazone non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedi paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti:

Non ci sono dati disponibili sull'uso di pioglitazone in pazienti al di sotto dei 18 anni di età e pertanto non è raccomandato il suo uso in questo gruppo di età.

4.3 Controindicazioni

Pioglitazone è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV)
- insufficienza epatica
- chetoacidosi diabetica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca:

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio o malattia coronarica sintomatica), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema, particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca.

Sono stati riportati durante la commercializzazione casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca; i pazienti devono essere osservati rispetto a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché insulina e pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Pioglitazone deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

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

Monitoraggio della funzionalità epatica:

Durante l'esperienza post-marketing raramente è stata riportata disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con pioglitazone siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati prima di

iniziare la terapia con pioglitazone in tutti i pazienti. La terapia con pioglitazone non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica. Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con pioglitazone, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta.

Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con pioglitazone deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, la terapia farmacologica deve essere interrotta.

Aumento di peso:

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

Ematologia:

Si è manifestata una piccola riduzione dell'emoglobina media (riduzione relativa del 4%) e dell'ematocrito (riduzione relativa del 4.1%) durante la terapia con pioglitazone, consistente in emodiluizione. Modifiche simili sono state osservate in pazienti trattati con metformina (riduzione relativa dell'emoglobina 3-4% e dell'ematocrito 3.6-4.1%) ed in misura minore in quelli trattati con sulfonilurea e insulina (riduzione relativa dell'emoglobina 1-2% e dell'ematocrito 1-3.2%) in studi comparativi controllati con pioglitazone.

Ipoglicemia:

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

Disturbi visivi:

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

Altro:

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

Pioglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) del citocromo P450 2C8. Il controllo glicemico deve essere

monitorato attentamente. Si devono considerare l'aggiustamento della dose di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete (vedere paragrafo 4.5)

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Uso in gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati sull'uomo per determinare la sicurezza di pioglitazone durante la gravidanza. Studi condotti sull'animale con pioglitazone hanno evidenziato un rallentamento dello sviluppo del feto. Questa osservazione è stata attribuita all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che si verifica durante la gravidanza riducendo quindi la disponibilità dei substrati metabolici per la crescita del feto. La rilevanza di un simile meccanismo nell'uomo non è chiara e pioglitazone non deve essere usato in gravidanza.

Uso durante l'allattamento:

Pioglitazone è stato ritrovato nel latte di ratti in allattamento. Non è noto se pioglitazone passi nel latte materno. Quindi, pioglitazone non deve essere somministrato in donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

PIOGLITAZIONE IN MONOTERAPIA

Disturbi oculari

Comune: disturbi visivi

Infezioni e infestazioni

Comune: infezione del tratto respiratorio superiore

Non comune: sinusite

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: ipoestesia

Non comune: insonnia

PIOGLITAZIONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON METFORMINA

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

Comune: anemia

Disturbi oculari

Comune: disturbi visivi

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Non comune: flatulenza

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: cefalea

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Comune: ematuria

Alterazioni del sistema riproduttivo e della mammella

Comune: disfunzione erettile

PIOGLITAZIONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON SULFONILUREA

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comune: vertigini

Disturbi oculari

Non comune: disturbi visivi

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comune: flatulenza

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Non comune: affaticamento

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Non comune: aumento della lattico deidrogenasi

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Non comune: aumento dell'appetito, ipoglicemia

Alterazioni del sistema nervoso

Comune: capogiro

Non comune: cefalea

Alterazioni renali e del vie urinarie

Non comune: glicosuria, proteinuria

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: sudorazione

PIOGLITAZONE IN TRIPLICE TERAPIA DI COMBINAZIONE ORALE CON METFORMINA E SULFONILUREA

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso, aumento della creatin-fosfochinasi ematica

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: ipoglicemia

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia

PIOGLITAZONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON INSULINA ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione***

Comune: ipoglicemia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comune: edema

Infezioni ed infestazioni

Comune: bronchite

Indagini diagnostiche

Comune: aumento di peso

Disturbi dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mal di schiena, artralgia

Disturbi dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Comune: dispnea

Patologie cardiache

Comune: insufficienza cardiaca

DATI POST-MARKETING

Disturbi oculari:

Edema maculare: non noto

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

In studi controllati con farmaco attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. Questo risultato è stato simile a quello osservato nel gruppo di confronto con sulfonilurea. L'aumento di peso medio è stato di 1,5 kg negli studi in cui pioglitazone è stato associato a metformina e di 2,8 kg negli studi in cui pioglitazone è stato associato a sulfonilurea per un anno. Nei gruppi di confronto l'aggiunta di sulfonilurea a metformina ha determinato un aumento del peso medio di 1.3 kg e l'aggiunta di metformina a sulfonilurea ha determinato una perdita di peso medio di 1,0 kg.

Disturbi visivi sono stati riportati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche del glucosio ematico dovute ad un'alterazione temporanea nella turgidità e nell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri agenti ipoglicemizzanti.

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

In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportati con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea, ma era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con

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

4.9 Sovradosaggio

Alcuni pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Si può verificare ipoglicemia in combinazione con sulfoniluree o insulina. In caso di sovradosaggio devono essere prese misure sintomatiche e di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci orali che riducono il glucosio ematico; Tiazolidinedioni; codice ATC: A10 BG 03

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nel nucleo (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscolo scheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza.

Viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone vs gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ dopo i primi sei mesi di terapia). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tempo al fallimento del trattamento inferiore nei pazienti trattati con gliclazide, rispetto a quelli trattati con pioglitazone. A due anni, il controllo glicemico (definito come $HbA_{1c} < 8,0\%$) si è mantenuto nel 69% dei pazienti trattati con pioglitazone, in confronto al 50% dei pazienti trattati con gliclazide.

In uno studio a due anni di terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunto a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media rispetto al basale HbA_{1c} è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell' HbA_{1c} durante il secondo anno è stata inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide.

In uno studio controllato verso placebo, i pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante un periodo di 3 mesi di terapia ottimizzata con insulina sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo per 12 mesi. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto una riduzione media di HbA_{1c} di 0,45% rispetto a quelli che hanno continuato la terapia con la sola insulina, e una riduzione della dose di insulina nel gruppo trattato con pioglitazone.

L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto.

In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale.

L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg vs placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, con aumenti piccoli ma non clinicamente significativi dei livelli di colesterolo LDL.

In studi clinici della durata di due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia postprandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di outcome cardiovascolare, 5238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Approssimativamente un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere elegibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo farmaci cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Distribuzione:

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

Metabolismo:

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

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

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

Eliminazione:

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

Anziani:

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

Pazienti con insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il farmaco originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata.

Pazienti con insufficienza epatica:

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera consistente dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito ed infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni plasmatiche ≤ 4 volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è

stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta. Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati fino a 12 mesi.

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore nel colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carmellosa calcica
Iprolosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
Arundel Great Court
2 Arundel Street
London
WC2R 3DA
Regno Unito

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

EU/1/00/150/011-015, 022-024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13 ottobre 2000.

Data dell'ultimo rinnovo: 13 ottobre 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow.
Irlanda.

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Spagna

Il foglio illustrativo stampato del prodotto medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

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

Non pertinente

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà una Relazione Periodica di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR) semestrale aggiuntiva a settembre 2005 e in seguito PSUR annuali a meno che non venga deciso diversamente dal Comitato per i medicinali per uso umano CHMP dell'Agenzia Europea dei Medicinale (EMA).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare le attività di Farmacovigilanza dettagliate nel Piano di Farmacovigilanza.

Deve essere fornito un piano di Gestione del Rischio aggiornato in accordo a quanto previsto dalla linea guida CHMP sui Sistemi di Gestione del Rischio per i prodotti medicinali per uso umano.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

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

Actos 15 mg compresse

Pioglitazone (come cloridrato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse

28 compresse

30 compresse

50 compresse

56 compresse

84 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Data di scadenza: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
Arundel Great Court
2 Arundel Street
London
WC2R 3DA
Regno Unito

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

EU/1/00/150/007 14 compresse
EU/1/00/150/001 28 compresse
EU/1/00/150/016 30 compresse
EU/1/00/150/002 50 compresse
EU/1/00/150/009 56 compresse
EU/1/00/150/017 84 compresse
EU/1/00/150/018 90 compresse
EU/1/00/150/003 98 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Actos 15 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actos 15 mg compresse

Pioglitazone (come HCl)

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

Takeda (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Data di scadenza: {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto: {numero}

5. ABBREVIAZIONI PER I GIORNI DELLA SETTIMANA (SOLO CONFEZIONI DA 14, 28, 56, 84 E 98 COMPRESSE)

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ASTUCCIO DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actos 30 mg compresse

Pioglitazone (come cloridrato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse

28 compresse

30 compresse

50 compresse

56 compresse

84 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Data di scadenza: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
Arundel Great Court
2 Arundel Street
London
WC2R 3DA
Regno Unito

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

EU/1/00/150/008 14 compresse
EU/1/00/150/004 28 compresse
EU/1/00/150/019 30 compresse
EU/1/00/150/005 50 compresse
EU/1/00/150/010 56 compresse
EU/1/00/150/020 84 compresse
EU/1/00/150/021 90 compresse
EU/1/00/150/006 98 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Actos 30 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actos 30 mg compresse

Pioglitazone (come HCl)

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

Takeda (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Data di scadenza: {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto: {numero}

5. ABBREVIAZIONI PER I GIORNI DELLA SETTIMANA (SOLO CONFEZIONI D 14, 28, 56, 84 E 98 COMPRESSE)

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

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

Actos 45 mg compresse

Pioglitazone (come cloridrato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse

28 compresse

30 compresse

50 compresse

56 compresse

84 compresse

90 compresse

98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Data di scadenza: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
Arundel Great Court
2 Arundel Street
London
WC2R 3DA
Regno Unito

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

EU/1/00/150/011 14 compresse
EU/1/00/150/012 28 compresse
EU/1/00/150/022 30 compresse
EU/1/00/150/013 50 compresse
EU/1/00/150/014 56 compresse
EU/1/00/150/023 84 compresse
EU/1/00/150/024 90 compresse
EU/1/00/150/015 98 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Actos 45 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actos 45 mg compresse

Pioglitazone (come HCl)

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

Takeda (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Data di scadenza: {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto: {numero}

5. ABBREVIAZIONI PER I GIORNI DELLA SETTIMANA (SOLO CONFEZIONI DA 14, 28, 56, 84 E 98 COMPRESSE)

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ACTOS 15 MG COMPRESSE

Pioglitazone (come cloridrato)

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

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

1. CHE COSA È ACTOS E A CHE COSA SERVE

Actos 15 mg compresse è un farmaco anti-diabetico usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente). Questo tipo di diabete insorge di solito negli adulti.

Actos 15 mg compresse aiuta a controllare il livello di zucchero nel suo sangue quando lei è affetto da diabete di tipo 2 aiutando il suo organismo a fare un uso migliore dell'insulina prodotta.

Actos 15 mg compresse può essere usato da solo o in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea, anche essi farmaci anti-diabetici orali.

Actos 15 mg compresse può essere usato anche in combinazione con insulina.

2. PRIMA DI PRENDERE ACTOS

Non prenda Actos 15 mg compresse:

- Se è allergico (ipersensibile) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Actos 15 mg compresse.
- Se soffre di insufficienza cardiaca
- Se soffre di disturbi al fegato

Faccia particolare attenzione con Actos 15 mg compresse:

Informi il medico prima di iniziare a prendere questo medicinale:

- Se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio).
- Se sta pianificando una gravidanza.
- Se sta allattando.
- Se ha una sindrome dell'ovaio policistico. Ci può essere un'aumentata possibilità di gravidanza a causa dell'azione del medicinale.
- Se ha problemi al fegato o al cuore.

- .Se ha meno di 18 anni perché l'uso in tali pazienti non è raccomandato.

Assunzione di Actos 15 mg compresse con cibi e bevande:

Può prendere le compresse durante o dopo i pasti o a stomaco vuoto. Deve assumere le compresse con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza:

Informi il medico se è in stato di gravidanza, se pensa di poterlo essere o se sta pianificando una gravidanza. Il medico le consiglierà di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Allattamento:

Informi il medico se sta allattando o se sta pianificando di allattare il suo bambino. Il medico le farà interrompere il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Pioglitalzone non ha effetti sulla sua capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Actos 15 mg compresse:

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Actos 15 mg compresse.

Assunzione di altri medicinali:

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo, oppure se ha preso recentemente qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistati senza prescrizione medica.

Di norma, può continuare a prendere altri medicinali mentre è in trattamento con Actos 15 mg compresse.

3. COME PRENDERE ACTOS

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

Le compresse di Actos 15 mg possono essere assunte con o senza cibo.

Quando le compresse di Actos 15 mg sono assunte in combinazione con altri medicinali usati per il trattamento del diabete (quali insulina, clorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide) il medico le dirà se è necessario prendere una dose minore degli altri medicinali.

Il medico le chiederà di effettuare esami del sangue periodicamente durante il trattamento con Actos. Questo è per controllare il normale funzionamento del suo fegato.

Se sta seguendo una dieta per diabetici, deve continuarla mentre sta prendendo Actos 15 mg compresse.

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

Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o precedente ictus che sono stati trattati con Actos e insulina hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico appena possibile se manifesta segni di insufficienza cardiaca come un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se prende più compresse di Actos 15 mg di quanto deve:

Se prende accidentalmente troppe compresse, o se un'altra persona o un bambino prende le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se si dimentica di prendere le compresse di Actos 15 mg:

Cerchi di prendere Actos 15 mg compresse tutti i giorni come prescritto. Tuttavia, se si dimentica di prendere una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Actos 15 mg compresse può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti collaterali sono stati manifestati da alcuni pazienti che prendevano Actos 15 mg compresse:

- gonfiore localizzato (edema)
- aumento di peso
- mal di testa
- sinusite
- infezioni respiratorie
- capogiro
- vertigini
- torpore
- visione anormale
- visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio. Informi il medico immediatamente se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta o se essi peggiorano.
- gas intestinali (flatulenza)
- dolore alle articolazioni
- impotenza
- sudorazione
- affaticamento
- insonnia
- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia), zucchero nelle urine, proteine nelle urine, sangue nelle urine
- in rari casi, ridotta funzionalità del fegato
- una piccola riduzione della conta dei globuli rossi nel sangue
- mal di schiena
- respiro corto

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

5. COME CONSERVARE ACTOS

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

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

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Actos

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

Descrizione dell'aspetto di Actos e contenuto della confezione

Le compresse di Actos 15 mg sono di colore da bianco a biancastro, tonde, convesse, con impresso '15' su un lato. Le compresse sono fornite in blister, in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 o 98 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, Arundel Great Court, 2 Arundel Street, London WC2R 3DA Regno Unito.

Produttore: Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlanda.
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 8484

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 8484

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Тел.: +44 (0)20 7759 5000

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: + 39 06 5026 01

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

Deutschland

Takeda Pharma GmbH
Tel. + 49 (0) 241 941-0

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Österreich

Takeda Pharma Ges m.b.H.
Tel: + 43 (1) 524 40 64

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: + 44 (0)20 7759 5000

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 (91) 663 50 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 6600

France

Laboratoires Takeda
Tél: +33 (0)1 46 25 16 16

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Ireland

Takeda UK Ltd
Tel: + 44 (0)1628 537 900

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Sími: + 354 520 3400

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: + 39 06 5026 01

Κόπος

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: + 44 (0)20 7759 5000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība
Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Slovenija

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: + 44 (0)1628 537 900

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE
ACTOS 30 MG COMPRESSE

Pioglitazone (come cloridrato)

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

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

1. CHE COSA È ACTOS E A CHE COSA SERVE

Actos 30 mg compresse è un farmaco anti-diabetico usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente). Questo tipo di diabete insorge di solito negli adulti.

Actos 30 mg compresse aiuta a controllare il livello di zucchero nel suo sangue quando lei è affetto da diabete di tipo 2 aiutando il suo organismo a fare un uso migliore dell'insulina prodotta.

Actos 30 mg compresse può essere usato da solo o in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea, anche essi farmaci anti-diabetici orali.

Actos 30 mg compresse può essere usato anche in combinazione con insulina.

2. PRIMA DI PRENDERE ACTOS

Non prenda Actos 30 mg compresse:

- Se è allergico (ipersensibile) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Actos 30 mg compresse.
- Se soffre di insufficienza cardiaca
- Se soffre di disturbi al fegato

Faccia particolare attenzione con Actos 30 mg compresse:

Informi il medico prima di iniziare a prendere questo medicinale:

- Se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio).
- Se sta pianificando una gravidanza.
- Se sta allattando.
- Se ha una sindrome dell'ovaio policistico. Ci può essere un' aumentata possibilità di gravidanza a causa dell'azione del medicinale.
- Se ha problemi al fegato o al cuore.
- Se ha meno di 18 anni perché l'uso in tali pazienti non è raccomandato.

Assunzione di Actos 30 mg compresse con cibi e bevande:

Può prendere le compresse durante o dopo i pasti o a stomaco vuoto. Deve assumere le compresse con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza:

Informi il medico se è in stato di gravidanza, se pensa di poterlo essere o se sta pianificando una gravidanza. Il medico le consiglierà di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Allattamento:

Informi il medico se sta allattando o se sta pianificando di allattare il suo bambino. Il medico le farà interrompere il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Pioglitazone non ha effetti sulla sua capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Actos 30 mg compresse:

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Actos 30 mg compresse.

Assunzione di altri medicinali:

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo, oppure se ha preso recentemente qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistati senza prescrizione medica.

Di norma, può continuare a prendere altri medicinali mentre è in trattamento con Actos 30 mg compresse.

3. COME PRENDERE ACTOS

Deve essere presa una compressa una volta al giorno. Se necessario, il medico potrà dirle di prendere una dose diversa. Se ha l'impressione che l'effetto di Actos 30 mg compresse sia troppo debole, ne parli al medico.

Le compresse di Actos 30 mg possono essere assunte con o senza cibo.

Quando le compresse di Actos 30 mg sono assunte in combinazione con altri medicinali usati per il trattamento del diabete (quali insulina, clorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide) il medico le dirà se è necessario prendere una dose minore degli altri medicinali.

Il medico le chiederà di effettuare esami del sangue periodicamente durante il trattamento con Actos. Questo è per controllare il normale funzionamento del suo fegato.

Se sta seguendo una dieta per diabetici, deve continuarla mentre sta prendendo Actos 30 mg compresse.

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

Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o precedente ictus che sono stati trattati con Actos e insulina hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico appena possibile se manifesta segni di insufficienza cardiaca come un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se prende più compresse di Actos 30 mg di quanto deve:

Se lei prende accidentalmente troppe compresse, o se un'altra persona o un bambino prende le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se si dimentica di prendere le compresse di Actos 30 mg:

Cerchi di prendere Actos 30 mg compresse tutti i giorni come prescritto. Tuttavia, se si dimentica di prendere una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Actos 30 mg compresse può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti collaterali sono stati manifestati da alcuni pazienti che prendevano Actos 30 mg compresse:

- gonfiore localizzato (edema)
- aumento di peso
- mal di testa
- sinusite
- infezioni respiratorie
- capogiro
- vertigini
- torpore
- visione anormale
- visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio. Informi il medico immediatamente se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta o se essi peggiorano.
- gas intestinali (flatulenza)
- dolore alle articolazioni
- impotenza
- sudorazione
- affaticamento
- insonnia
- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia), zucchero nelle urine, proteine nelle urine, sangue nelle urine
- in rari casi, ridotta funzionalità del fegato
- una piccola riduzione della conta dei globuli rossi nel sangue
- mal di testa
- respiro corto

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

5. COME CONSERVARE ACTOS

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

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

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Actos

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

Descrizione dell'aspetto di Actos e contenuto della confezione

Le compresse di Actos 30 mg sono di colore da bianco a biancastro, tonde, piatte, con impresso '30' su un lato. Le compresse sono fornite in blister, in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 o 98 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, Arundel Great Court, 2 Arundel Street, London WC2R 3DA Regno Unito.

Produttore: Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlanda.
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 8484

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 8484

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Тел.: +44 (0)20 7759 5000

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: + 39 06 5026 01

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

Deutschland

Takeda Pharma GmbH
Tel. + 49 (0) 241 941-0

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Österreich

Takeda Pharma Ges m.b.H.
Tel: + 43 (1) 524 40 64

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: + 44 (0)20 7759 5000

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 (91) 663 50 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 6600

France

Laboratoires Takeda
Tél: +33 (0)1 46 25 16 16

Ireland

Takeda UK Ltd
Tel: + 44 (0)1628 537 900

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Sími: + 354 520 3400

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: + 39 06 5026 01

Κύπρος

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: + 44 (0)20 7759 5000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība
Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: + 44 (0)1628 537 900

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE ACTOS 45 MG COMPRESSE

Pioglitazone (come cloridrato)

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

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

1. CHE COSA È ACTOS E A CHE COSA SERVE

Actos 45 mg compresse è un farmaco anti-diabetico usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente). Questo tipo di diabete insorge di solito negli adulti.

Actos 45 mg compresse aiuta a controllare il livello di zucchero nel suo sangue quando lei è affetto da diabete di tipo 2 aiutando il suo organismo a fare un uso migliore dell'insulina prodotta.

Actos 45 mg compresse può essere usato da solo o in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea, anche essi farmaci anti-diabetici orali.

Actos 45 mg compresse può essere usato anche in combinazione con insulina.

2. PRIMA DI PRENDERE ACTOS

Non prenda Actos 45 mg compresse:

- Se è allergico (ipersensibile) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Actos 45 mg compresse.
- Se soffre di insufficienza cardiaca
- Se soffre di disturbi al fegato

Faccia particolare attenzione con Actos 45 mg compresse:

Informi il medico prima di iniziare a prendere questo medicinale:

- Se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio).
- Se sta pianificando una gravidanza.
- Se sta allattando.
- Se ha una sindrome dell'ovaio policistico. Ci può essere un'aumentata possibilità di gravidanza a causa dell'azione del medicinale.
- Se ha problemi al fegato o al cuore.
- Se ha meno di 18 anni perché l'uso in tali pazienti non è raccomandato.

Assunzione di Actos 45 mg compresse con cibi e bevande:

Può prendere le compresse durante o dopo i pasti o a stomaco vuoto. Deve assumere le compresse con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza:

Informi il medico se è in stato di gravidanza, se pensa di poterlo essere o se sta pianificando una gravidanza. Il medico le consiglierà di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Allattamento:

Informi il medico se sta allattando o se sta pianificando di allattare il suo bambino. Il medico le farà interrompere il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Pioglitzazione non ha effetti sulla sua capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Actos 45 mg compresse:

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Actos 45 mg compresse.

Assunzione di altri medicinali:

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo, oppure se ha preso recentemente qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistati senza prescrizione medica.

Di norma, può continuare a prendere altri medicinali mentre è in trattamento con Actos 45 mg compresse.

3. COME PRENDERE ACTOS

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

Le compresse di Actos 45 mg possono essere assunte con o senza cibo.

Quando le compresse di Actos 45 mg sono assunte in combinazione con altri medicinali usati per il trattamento del diabete (quali insulina, clorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide) il medico le dirà se è necessario prendere una dose minore degli altri medicinali.

Il medico le chiederà di effettuare esami del sangue periodicamente durante il trattamento con Actos. Questo è per controllare il normale funzionamento del suo fegato.

Se sta seguendo una dieta per diabetici, deve continuarla mentre sta prendendo Actos 45 mg compresse.

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

Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o precedente ictus che sono stati trattati con Actos e insulina hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico appena possibile se manifesta segni di insufficienza cardiaca come un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se prende più compresse di Actos 45 mg di quanto deve:

Se lei prende accidentalmente troppe compresse, o se un'altra persona o un bambino prende le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se si dimentica di prendere le compresse di Actos 45 mg:

Cerchi di prendere Actos 45 mg compresse tutti i giorni come prescritto. Tuttavia, se si dimentica di prendere una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Actos 45 mg compresse può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti collaterali sono stati manifestati da alcuni pazienti che prendevano Actos 45 mg compresse:

- gonfiore localizzato (edema)
- aumento di peso
- mal di testa
- sinusite
- infezioni respiratorie
- capogiro
- vertigini
- torpore
- visione anormale
- visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio. Informi il medico immediatamente se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta o se essi peggiorano.
- gas intestinali (flatulenza)
- dolore alle articolazioni
- impotenza
- sudorazione
- affaticamento
- insonnia
- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia), zucchero nelle urine, proteine nelle urine, sangue nelle urine
- in rari casi, ridotta funzionalità del fegato
- una piccola riduzione della conta dei globuli rossi nel sangue
- mal di schiena
- respiro corto

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

5. COME CONSERVARE ACTOS

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

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

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Actos

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

Descrizione dell'aspetto di Actos e contenuto della confezione

Le compresse di Actos 45 mg sono di colore da bianco a biancastro, tonde, piatte, con impresso '45' su un lato. Le compresse sono fornite in blister, in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 o 98 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, Arundel Great Court, 2 Arundel Street, London WC2R 3DA Regno Unito.

Produttore: Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlanda.
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 8484

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 548 8484

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Тел.: +44 (0)20 7759 5000

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: + 39 06 5026 01

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

Deutschland

Takeda Pharma GmbH
Tel. + 49 (0) 241 941-0

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Österreich

Takeda Pharma Ges m.b.H.
Tel: + 43 (1) 524 40 64

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: + 44 (0)20 7759 5000

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 (91) 663 50 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 6600

France

Laboratoires Takeda
Tél: +33 (0)1 46 25 16 16

Ireland

Takeda UK Ltd
Tel: + 44 (0)1628 537 900

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Sími: + 354 520 3400

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: + 39 06 5026 01

Κύπρος

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: + 44 (0)20 7759 5000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība
Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: + 44 (0)1628 537 900

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il