

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA'  
REGOLATORIE EUROPEE E CON  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

**Importanti informazioni di sicurezza su pioglitazone e lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica**

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

l'Agenzia Italiana del Farmaco, insieme a Takeda Italia Farmaceutici, Le comunica alcune recenti informazioni di sicurezza, relative ai medicinali contenenti pioglitazone\*.

Sono disponibili nuovi dati epidemiologici ed una meta-analisi di studi clinici randomizzati che indicano un lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica con l'uso di medicinali contenenti pioglitazone.

L'utilizzo di pioglitazone è ora controindicato nei pazienti con:

- Carcinoma della vescica in fase attiva
- Anamnesi positiva per carcinoma della vescica
- Ematuria macroscopica di natura non accertata
- I fattori di rischio per il carcinoma della vescica devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con pioglitazone. Qualunque ematuria macroscopica di natura non accertata deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.
- I pazienti devono consultare immediatamente il proprio medico curante se durante il trattamento dovessero insorgere sintomi quali ematuria macroscopica, disuria o urgenza minzionale.
- Prima di iniziare il trattamento negli anziani, alla luce dei rischi legati all'età (in particolare carcinoma della vescica, fratture ed insufficienza cardiaca) il bilancio dei benefici e dei rischi deve essere valutato accuratamente.
- Dopo l'inizio della terapia, i pazienti devono essere rivalutati dopo 3-6 mesi, per accertare una risposta adeguata al trattamento. La persistenza dei benefici terapeutici deve essere confermata nelle visite successive.

La comunicazione di queste informazioni è stata concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali e con le Autorità Nazionali Competenti.

\*I prodotti interessati sono ACTOS e GLUSTIN compresse (pioglitazone cloridrato), COMPETACT e GLUBRAVA compresse (pioglitazone cloridrato e metformina cloridrato) e TANDEMACT compresse (pioglitazone cloridrato e glimepiride).

### **Ulteriori informazioni sulla sicurezza**

In una meta-analisi su studi clinici controllati, i casi di carcinoma della vescica sono stati segnalati più frequentemente con pioglitazone (19 casi su 12506 pazienti, 0,15%) rispetto ai gruppi di controllo (7 casi su 10212 pazienti, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029).

Dopo aver escluso i pazienti, nei quali l'esposizione al medicinale in studio era stata inferiore ad un anno al momento della diagnosi di carcinoma della vescica, i casi relativi a pioglitazone erano 7 (0,06%), mentre quelli relativi ai gruppi di controllo erano 2 (0,02%).

Anche i dati epidemiologici disponibili suggeriscono un lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica nei pazienti trattati con pioglitazone, in particolare nei pazienti trattati per i periodi più prolungati e con i dosaggi cumulativi più alti. Non può essere escluso un rischio potenziale dopo trattamenti a breve termine.

Al fine di ottimizzare il rapporto beneficio/rischio di pioglitazone, nell'ambito di questa nuova informazione sulla sicurezza, si devono considerare le seguenti raccomandazioni:

Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, i pazienti devono essere rivalutati dopo 3-6 mesi, per verificare la risposta adeguata al trattamento (ad esempio, la riduzione della HbA1c).

Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, il trattamento con pioglitazone deve essere interrotto.

Alla luce dei potenziali rischi con una terapia prolungata, i prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive, che i benefici del trattamento con pioglitazone siano mantenuti (vedi par. 4.4 del RCP).

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

L'uso combinato di pioglitazone ed insulina deve essere valutato con cautela negli anziani, a causa dell'aumento del rischio di insufficienza cardiaca grave. Quando pioglitazone è utilizzato negli anziani, i medici devono iniziare con la dose più bassa disponibile ed aumentarla gradualmente, in particolare quando è utilizzato insieme ad insulina.

Per informazioni dettagliate sulle modifiche apportate al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed al Foglio Illustrativo, La invitiamo a consultare i documenti allegati.

### **Segnalazioni**

Qualunque sospetta reazione avversa riscontrata con l'utilizzo dei farmaci contenenti pioglitazone deve essere segnalata all'AIFA, con le consuete modalità.

### **Informazioni sulla Comunicazione:**

Gli stampati (RCP e Foglio Illustrativo) sono stati modificati per inserire queste informazioni e sono stati approvati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (European Medicines Agency).

I materiali d'informazione medico scientifica verranno opportunamente aggiornati e saranno distribuiti appena disponibili.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni d'impiego. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza**

All. 1, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP Actos 15 mg compresse)

All. 2, Foglio Illustrativo (FI Actos 15 mg compresse)

*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).

Eccipienti:

Ciascuna compressa contiene 92,87 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

#### **in monoterapia**

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

In **duplice terapia orale** in combinazione con

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

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

In **triplice terapia orale** in combinazione con

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

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

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

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

Pioglitazone non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedi paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Actos nei bambini e negli adolescenti con età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Le compresse di pioglitazone vengono assunte per via orale una volta al giorno con o senza cibo. Le compresse devono essere inghiottite con un bicchiere d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

Pioglitazone è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV)
- insufficienza epatica
- chetoacidosi diabetica
- carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica
- ematuria macroscopica di natura non accertata

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca*

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca.

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

Sono stati riportati nel post-marketing casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. I pazienti devono essere osservati rispetto a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché sia insulina che pioglitazone sono associati a

ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Pioglitazone deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

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

### *Anziani*

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

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

### *Carcinoma della vescica*

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

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

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

### *Monitoraggio della funzionalità epatica*

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

pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica.

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

#### *Aumento di peso*

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

#### *Ematologia*

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

#### *Ipoglicemia*

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

#### *Disturbi visivi*

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

#### *Altro*

In un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate da studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni, è stata osservata un'aumentata incidenza di fratture ossee nelle donne.

Sono state osservate fratture nel 2,6% delle donne trattate con pioglitazone rispetto all'1,7% di donne trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto al gruppo di confronto (1,5%).

L'incidenza calcolata delle fratture è stata pari a 1,9 fratture per 100 pazienti-anno nelle donne trattate con pioglitazone e ad 1,1 fratture per 100 pazienti-anno nelle donne trattate con un medicinale di confronto. Pertanto l'aumento del rischio di fratture per le donne in questo set di dati relativamente a pioglitazone risulta essere di 0,8 fratture per 100 pazienti-anno.

Nello studio sul rischio cardiovascolare PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%; 1,0 fratture per 100 pazienti-anno) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%; 0,5 fratture per 100 pazienti-anno) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (2,1%).

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

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

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

Le compresse di 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 medicinali 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 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### *Gravidanza*

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

##### *Allattamento*

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

##### *Fertilità*

Negli studi sulla fertilità nell'animale non è stato osservato alcun effetto sulla copulazione, sulla fecondazione o sull'indice di fertilità.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse riportate in misura maggiore (> 0,5%) rispetto al placebo e in più di un caso isolato in pazienti che ricevevano pioglitazone in studi in doppio-cieco sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,

< 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
<b>Infezioni ed infestazioni</b>					
infezioni delle vie aeree superiori	comune	Comune	comune	comune	comune
Bronchite					comune
Sinusite	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					
Anemia		Comune			
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					
Ipoglicemia			non comune	molto comune	comune
aumento dell'appetito			non comune		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
ipo-estesia	comune	Comune	comune	comune	comune
Cefalea		Comune	non comune		
Capogiro			comune		
Insonnia	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>					

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
disturbi visivi <sup>1</sup>	comune	Comune	non comune		
edema maculare <sup>2</sup>	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>					
Vertigini			non comune		
<b>Patologie cardiache</b>					
insufficienza cardiaca <sup>3</sup>					comune
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>					
Carcinoma della vescica	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
Dispnea					comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
Flatulenza		non comune	comune		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
Sudorazione			non comune		
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del</b>					

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
<b>tessuto connettivo</b>					
fratture ossee <sup>4</sup>	comune	Comune	comune	comune	comune
Artralgia		Comune		comune	comune
dolore alla schiena					comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>					
Ematuria		Comune			
Glicosuria			non comune		
Proteinuria			non comune		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					
disfunzione erettile		comune			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					
Edema					molto comune
Affaticamento			non comune		
<b>Esami diagnostici</b>					
aumento ponderale <sup>5</sup>	comune	Comune	comune	comune	comune
aumento della creatina fosfochinasi nel sangue				comune	

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse a pioglitazone per regime di trattamento				
	Monoterapia	Associazione			
		con metformina	con sulfonilurea	con Metformina e Sulfonilurea	con insulina
aumento della lattico- deidrogenasi			non comune		
aumento della alanina amino transferasi <sup>6</sup>	non nota	non nota	non nota	non nota	non nota

<sup>1</sup> Disturbi visivi sono stati riportati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche della glicemia dovuti ad un'alterazione temporanea della turgidità e dell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri agenti ipoglicemizzanti

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

<sup>3</sup> In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportate con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea, ma era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone rispetto al placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Raramente è stata riportata insufficienza cardiaca durante la

commercializzazione di pioglitazone, ma più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca .

<sup>4</sup> E' stata condotta un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate da studi clinici randomizzati, controllati verso medicinale di confronto, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni. Un'incidenza più elevata di fratture è stata osservata nelle donne trattate con pioglitazone (2,6%) rispetto a quelle trattate con medicinale di confronto (1,7%). Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (1,5%). Nello studio PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (2,1%).

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

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, farmaci che riducono il glucosio ematico, escluse le insuline; codice ATC: A10BG03.

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

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

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

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

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

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

In studi clinici con una durata fino a due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia 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 prodotti medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

Sebbene lo studio non abbia raggiunto l'end point primario, che era un end-point composito di mortalità per tutte le cause, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore della gamba, 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.

#### *Popolazione pediatrica*

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone immodificato generalmente si ottengono a 2 ore dalla somministrazione.

Aumenti proporzionali della concentrazione plasmatica sono stati osservati per dosi da 2 a 60 mg. Lo steady-state si raggiunge dopo 4-7 giorni di somministrazione. Dosaggi ripetuti non si traducono in accumulo del medicinale o di metaboliti. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta è superiore all'80 %.

### *Distribuzione*

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

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

### *Biotrasformazione*

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

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

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

### *Eliminazione*

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

### *Anziani*

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

### *Pazienti con insufficienza renale*

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

### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

E' stato ipotizzato che la formazione e la presenza di calcoli urinari con successiva irritazione ed iperplasia sia la base meccanicistica della risposta tumorigenica osservata nel ratto maschio.

Uno studio meccanicistico a 24 mesi nei ratti maschi ha dimostrato che la somministrazione di pioglitazone ha determinato un aumento dell'incidenza di variazioni iperplastiche nella vescica. L'acidificazione della dieta ha ridotto significativamente, ma non ha abolito, l'incidenza di tumori. La presenza di microcristalli ha esacerbato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa principale di variazioni iperplastiche. La rilevanza per l'uomo degli effetti tumorigenici osservati nel ratto maschio non può essere esclusa.

Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati con pioglitazone fino a 12 mesi.

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

Valutazione del rischio ambientale: non si prevede che l'uso clinico di pioglitazone abbia un impatto sull'ambiente.

## **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, 98, 112 e 196 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

61 Aldwych

London

WC2B 4AE

Regno Unito

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

EU/1/00/150/001

EU/1/00/150/002

EU/1/00/150/003

EU/1/00/150/007

EU/1/00/150/009

EU/1/00/150/016

EU/1/00/150/017

EU/1/00/150/018

EU/1/00/150/025

EU/1/00/150/026

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

Data di prima autorizzazione: 13/10/2000

Data dell'ultimo rinnovo: 31/08/2010

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

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

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**

### **Actos 15 mg compresse**

Pioglitazone

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

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

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cosa è 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 contiene pioglitazone. E' un medicinale 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 aiuta a controllare il livello di zucchero nel sangue quando è affetto da diabete di tipo 2 aiutando l'organismo a fare un uso migliore dell'insulina prodotta. Il medico verificherà se Actos funziona 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

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

Actos può essere usato anche in combinazione con insulina.

## **2. PRIMA DI PRENDERE ACTOS**

### **Non prenda Actos**

- se è ipersensibile (allergico) a pioglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Actos.
- se soffre di insufficienza cardiaca o ha sofferto di insufficienza cardiaca in passato.
- se soffre di disturbi al fegato.
- se ha sofferto di chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete che causa una rapida perdita di peso, nausea o vomito).
- se ha o ha mai avuto carcinoma della vescica (tumore della vescica).
- se ha sangue nell'urina per cui il medico non ha ancora effettuato accertamenti.

### **Faccia particolare attenzione con Actos**

Informi il medico prima di iniziare a prendere questo medicinale

- se trattiene acqua (ritenzione di fluidi) o ha problemi di insufficienza cardiaca, specialmente se ha più di 75 anni.
- se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio).
- se ha cisti alle ovaie (sindrome dell'ovaio policistico). La probabilità che si instauri una gravidanza può aumentare, perché l'ovulazione potrebbe riprendere quando assume Actos. Se questo è il suo caso, ricorra ad un mezzo contraccettivo adeguato per evitare il rischio di una gravidanza non programmata.
- se ha problemi al fegato o al cuore. Prima di iniziare ad assumere Actos le verrà effettuato un esame del sangue per verificare la funzionalità del fegato. E' possibile che questo esame venga ripetuto periodicamente. Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o precedente ictus che sono stati trattati con 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 assume Actos con altri medicinali per il diabete, è più probabile che il livello di zucchero nel sangue possa ridursi al di sotto del livello normale (ipoglicemia).

Può anche presentare una riduzione della conta dei globuli del sangue (anemia).

Fratture ossee

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

**Bambini**

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

### **Assunzione di Actos con altri medicinali**

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

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

Tuttavia, è probabile che alcuni medicinali in particolare influenzino la quantità di zucchero nel sangue:

- gemfibrozil (usato per ridurre i livelli di colesterolo)
- rifampicina (usato per trattare la tubercolosi ed altre infezioni)

Informi il medico o farmacista se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali. Il livello di zucchero nel sangue verrà controllato ed è possibile che la dose di Actos debba essere modificata.

### **Assunzione di Actos con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico se

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

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Actos**

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.

## **3. COME PRENDERE ACTOS**

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

Quando le compresse di Actos 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 fegato.

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

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

#### **Se prende più compresse di Actos di quanto deve**

Se prende accidentalmente troppe compresse, o se un'altra persona o un bambino prende le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista. Il livello di zucchero nel sangue potrebbe diminuire al di sotto dei livelli normali e può essere aumentato tramite l'assunzione di zucchero. E' consigliabile portare con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

#### **Se dimentica di prendere le compresse di Actos**

Cerchi di prendere Actos tutti i giorni come prescritto. Tuttavia, se dimentica di prendere una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una compressa.

#### **Se interrompe il trattamento con Actos**

Actos deve essere usato tutti i giorni per funzionare correttamente. Se smette di usare Actos, è possibile che il livello di zucchero nel sangue aumenti. Parli con il medico prima di sospendere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

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

In particolare, in alcuni pazienti si sono manifestati i seguenti effetti indesiderati gravi:

Si sono manifestati casi comuni (da 1 a 10 pazienti su 100) di insufficienza cardiaca in pazienti che assumevano Actos in combinazione con insulina. I sintomi sono un respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema). Se manifesta qualcuno di questi sintomi, soprattutto se ha più di 65 anni, richiedi immediatamente un consulto medico.

Si sono manifestati casi non comuni di carcinoma della vescica (tumore della vescica) (da 1 a 10 pazienti su 1000) nei pazienti in trattamento con Actos. I segni ed i sintomi comprendono sangue nell'urina, dolore durante la minzione o l'improvvisa necessità di urinare. Se manifesta qualcuno di questi sintomi, ne parli con il medico il prima possibile.

Si sono manifestati casi molto comuni di gonfiore localizzato (edema) in pazienti che assumevano Actos in combinazione con insulina. Se manifesta questo effetto indesiderato, informi quanto prima il medico.

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

È stata anche riportata visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio (frequenza non nota) in pazienti che assumevano Actos. Informi il medico il prima possibile se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta. Informi il medico il prima possibile anche se presenta già visione offuscata e il sintomo peggiora.

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

comuni (interessa 1–10 pazienti su 100)

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

non comuni (interessa 1–10 pazienti su 1.000)

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

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

- aumento degli enzimi del fegato.

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

molto comuni (interessa più di un paziente ogni 10)

- diminuzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia)

comuni (interessa 1-10 pazienti su 100)

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

non comuni (interessa 1-10 pazienti su 1.000)

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

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

## **5. COME CONSERVARE ACTOS**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

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

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

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Actos

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

### **Descrizione dell'aspetto di Actos e contenuto della confezione**

Le compresse di Actos sono di colore da bianco a biancastro, tonde, convesse, con impresso '15' su un lato e 'ACTOS' sull'altro. Le compresse sono fornite in blister, in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 o 196 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, 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 su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Pharmaceuticals Benelux SPRL

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 44 (0)20 3116 8953

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Pharmaceuticals Benelux SPRL

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 44 (0)20 3116 8954

#### **България**

Takeda Global R & D Centre (Europe),  
Обединеното кралство

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.

Тел.: +44 (0)20 3116 8000

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**

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Sverige

Tlf: + 46 (0)8 58 61 33 80

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Takeda Pharma GmbH

Tel. + 49 (0) 241 941-0

**Norge**

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Sverige

Tlf: + 46 (0)8 58 61 33 80

**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), Wielka Brytania

Tel: +44 (0)20 3116 8000

**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

**2.0 SLOVENIJA**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: + 39 06 5026 01

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358 (0)9 8545250

**Κύπρος**

Takeda Global R & D Centre (Europe),  
Ηνωμένο Βασίλειο

Τηλ: +44 (0)20 3116 8000

**Sverige**

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Sverige

Tel: + 46 (0)8 58 61 33 80

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā

Tel: +371 7364000

**United Kingdom**

Takeda UK Ltd

Tel: + 44 (0)1628 537 900

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

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