

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pioglitazona Farmoz 15 mg comprimidos  
Pioglitazona Farmoz 30 mg comprimidos  
Pioglitazona Farmoz 45 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes com efeito conhecido:  
Cada comprimido contém 37,89 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

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

Excipientes com efeito conhecido:  
Cada comprimido contém 75,77 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

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

Excipientes com efeito conhecido::  
Cada comprimido contém 113,66 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.  
Os comprimidos são redondos e convexos, de cor branca.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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

Em monoterapia

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

Em terapêutica oral dupla em combinação com:

- metformina, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.

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

Em terapêutica oral tripla em combinação com:

- metformina e uma sulfonilureia, em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) com controlo insuficiente da glicemia apesar da terapêutica oral dupla.

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

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequação da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA1c diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada, a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

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

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

### População especial

#### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose de forma progressiva, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

### Compromisso renal

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

### Compromisso hepático

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

### População pediátrica

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

### Modo de administração

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

## 4.3 Contraindicações

A pioglitazona está contraindicada em doentes com:

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

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos o que pode exacerbar ou precipitar uma insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (p. ex. enfarte de miocárdio anterior ou doença arterial coronária sintomática ou os idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar depois a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema; principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca; os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema quando a pioglitazona for utilizada em combinação com insulina. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas com a retenção de

fluidos, a administração concomitante pode aumentar o risco de edema. Foram também notificados após a comercialização casos de edema periférico e insuficiência cardíaca, em doentes a utilizar concomitantemente pioglitazona e medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides, incluindo inibidores seletivos da COX-2. A pioglitazona deve ser interrompida se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

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

#### Idosos

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

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

#### Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%) Taxa de Risco (TR) = 2,64 (95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, p=0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, foi inferior a um ano, o número de casos ocorridos foi de 7 (0,06%) com pioglitazona e 2 (0,02%) nos grupos controlo. Estudos epidemiológicos sugeriram também um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, embora nem todos os estudos tenham identificado um aumento estatisticamente significativo do risco.

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

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

#### Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos muito raros de disfunção hepatocelular (ver secção 4.8). Recomenda-se assim, que os doentes tratados com pioglitazona façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica

com pioglitazona em todos os doentes. A terapêutica com pioglitazona não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados (ALT > 2,5x o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

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

#### Aumento de peso

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

#### Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição.

Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3-4% e hematócrito 3,6-4,1% de reduções relativas) e numa forma menos extensa nos doentes tratados com sulfonilureia e insulina (hemoglobina 1-2% e hematócrito 1-3,2% de reduções relativas), em ensaios comparativos e controlados, com pioglitazona.

#### Hipoglicemia

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

#### Afeções oculares

Em relatórios de pós-comercialização, foram notificados novos casos ou agravamento de casos de edema macular do diabético com diminuição da acuidade visual, com tiazolidinonas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico concomitante. Não ficou claro se existe ou não uma relação direta entre a pioglitazona e o edema macular, mas os prescritores devem estar atentos à

possibilidade da ocorrência de edema macular se os doentes notificarem perturbações na acuidade visual; recomenda-se uma avaliação apropriada realizada por oftalmologista.

#### Outros

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

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

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

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

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

O risco de fraturas deve ser considerado no acompanhamento a longo prazo de doentes tratados com pioglitazona (ver secção 4.8).

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

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

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

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

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

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas notificadas em número superior ao placebo (> 0,5%) e em mais do que um caso isolado em doentes que receberam pioglitazona em estudos duplamente cegos estão listadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classe de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes  $\geq 1/10$ ; frequentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; pouco frequentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem de incidência decrescente, seguida de gravidade decrescente.

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Monoterapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Infeções e infestações					
infecção do aparelho respiratório superior	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
bronquite					frequentes
sinusite	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)					
cancro da bexiga	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes



Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Monoterapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Doenças do sangue e do sistema linfático					
anemia		frequentes			
Doenças do sistema imunitário					
hipersensibilidade e reações alérgicas <sup>1</sup>	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição					
hipoglicemia			pouco frequentes	muito frequentes	frequentes
aumento de apetite			pouco frequentes		
Doenças do sistema nervoso					
hipoestesia	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
cefaleia		frequentes	pouco frequentes		
tontura			frequentes		
insônia	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes	pouco frequentes
Afeções oculares					
distúrbios visuais <sup>2</sup>	frequentes	frequentes	pouco frequentes		
edema macular	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida	desconhecida
Afeções do ouvido e do labirinto					
vertigens			pouco frequentes		
Cardiopatias					
insuficiência cardíaca <sup>3</sup>					frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
dispneia					frequentes
Doenças					

APROVADO EM  
09-12-2016  
INFARMED

gastrointestinais					
flatulência		pouco frequentes	frequentes		

Reação Adversa	Frequência das reações adversas da pioglitazona por tratamento				
	Monoterapia	Combinação			
		Com metformina	Com sulfonilureia	Com metformina e sulfonilureia	Com insulina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			pouco frequentes		
sudação			pouco frequentes		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
fratura óssea <sup>4</sup>	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
artralgia		frequentes		frequentes	frequentes
lombalgia					frequentes
Doenças renais e urinárias					
hematúria		frequentes			
glicosúria			pouco frequentes		
proteínúria			pouco frequentes		
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
disfunção eréctil		frequentes			
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
edema <sup>5</sup>					muito frequentes
fadiga			pouco frequentes		
Exames complementares de diagnóstico					
aumento de peso <sup>6</sup>	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes
aumento da				frequentes	

creatinina fosfoquinase sanguínea					
desidrogenase láctica aumentada			pouco frequentes		
alanina aminotransfera se aumentada <sup>7</sup>	desconheci da	desconheci da	desconheci da	desconheci da	desconheci da

#### Descrição das reações adversas assinaladas

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

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

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

4 Foi efetuada uma análise dos efeitos adversos notificados de fraturas ósseas ocorridos em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados com comparador, duplamente cegos, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%). No estudo de 3,5 anos, PROactive, 44/870 (5,1%) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%) de doentes do sexo feminino tratadas com comparador. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus comparador (2,1%). Após a comercialização, foram notificados casos de fraturas ósseas em doentes de ambos os sexos, masculino e feminino (ver secção 4.4).

5 Foi notificado edema em 6–9% dos doentes tratados com pioglitazona durante um ano, em ensaios clínicos controlados. As taxas de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2–5%. Os edemas notificados foram geralmente ligeiros a moderados e habitualmente não exigiram a suspensão do tratamento.

6 Em ensaios clínicos controlados com comparador ativo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao verificado no grupo do comparador ativo, sulfonilureia. Em ensaios clínicos de combinação, a pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano e adicionada à sulfonilureia de 2,8 kg. Nos grupos comparadores a adição de sulfonilureia à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,3 kg e a adição de metformina à sulfonilureia numa média de perda de peso de 1,0 kg.

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio

da

internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

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

Pode ocorrer hipoglicemia, em combinação com as sulfonilureias ou insulina. Devem ser tomadas medidas sintomáticas ou de suporte geral em caso de sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum. Um ensaio clínico com pioglitazona versus gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de  $HbA1c \geq 8,0\%$  após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até à falência do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como  $HbA1c < 8,0\%$ ) manteve-se em 69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida quando adicionadas à metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de  $HbA1c$  foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de  $HbA1c$  durante o segundo ano foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

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

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

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

O efeito da pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi avaliado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. À pioglitazona foi associado um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhoria de

sensibilidade para a insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas reduções do total de triglicéridos no plasma e de ácidos gordos livres e aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo dos níveis de colesterol LDL.

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

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

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

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência em todos os subgrupos da população pediátrica da Diabetes Mellitus Tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

## Absorção

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

## Distribuição

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

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

## Biotransformação

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

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

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

## Eliminação

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

## Idosos

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



### Compromisso renal

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

### Compromisso hepático

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

### Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

#### 6.1 Lista dos excipientes

Carmelose cálcica  
Hidroxipropilcelulose  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de 10, 14, 28, 50, 56, 60, 98 e 200 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico-Medicinal S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

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

Pioglitazona Farmoz 15 mg comprimidos

N.º de registo: 5398763 – 14 comprimidos, 15 mg, blister

APROVADO EM 09-12-2016 INFARMED
---------------------------------------

N.º de registo: 5398771 - 28 comprimidos, 15 mg, blister

Pioglitazona Farmoz 30 mg comprimidos

N.º de registo: 5398805 - 14 comprimidos, 30 mg, blister

N.º de registo: 5398813 - 28 comprimidos, 30 mg, blister

Pioglitazona Farmoz 45 mg comprimidos

N.º de registo: 5398821 - 28 comprimidos, 45 mg, blister

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

Data da primeira autorização: 08 de agosto de 2011

Data da renovação da AIM : 01 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO