

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pioglitazone TecniGen 15 mg compresse

Pioglitazone TecniGen 30 mg compresse

Pioglitazone TecniGen 45 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 37,89 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Ogni compressa contiene 75,77 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Ogni compressa contiene 113,66 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Pioglitazone TecniGen 15 mg: compresse di colore bianco, rotonde, convesse, con un diametro di 6 mm.

Pioglitazone TecniGen 30 mg: compresse di colore bianco, rotonde, convesse, con un diametro di 7 mm e con impresso “-” in rilievo su un lato.

Pioglitazone TecniGen 45 mg: compresse di colore bianco, rotonde, convesse, con un diametro di 8 mm e con impresso “+” in rilievo su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pioglitazone è indicato come trattamento di seconda o terza linea del diabete mellito di tipo 2, come esposto qui di seguito:

#### 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 in 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 e 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 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 medici prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive, che i benefici del trattamento con pioglitazone sono 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 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 (vedere paragrafo 5.2). I medici devono iniziare la terapia 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").

#### *Compromissione 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 pioglitazone non deve essere usato in tali pazienti.

#### *Compromissione epatica*

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pioglitazone TecniGen nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state 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 deglutite con un bicchiere di acqua.

## **4.3 Controindicazioni**

Pioglitazone è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- insufficienza cardiaca o anamnesi di insufficienza cardiaca (NYHA stadio da I a IV)
- compromissione epatica

- chetoacidosi diabetica
- carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica
- ematuria macroscopica non accertata

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

##### *Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca*

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o far 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 segnalati casi di insufficienza cardiaca post-marketing 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 l'insulina che il 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. Sono stati aggiunti pioglitazone o placebo alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso per un massimo di 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 con 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 e insufficienza cardiaca), il bilancio tra benefici e rischi deve essere valutato attentamente negli anziani sia prima che durante il trattamento.

##### *Carcinoma della vescica*

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 (I.C. 95% 1,11-6,31 P=0,029). Dopo aver escluso i pazienti nei quali l'esposizione al farmaco 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 alla 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 età, fumo, esposizione ad alcuni agenti occupazionali o chemioterapici come ad esempio ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere investigata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se durante il trattamento si sviluppano sintomi quali ematuria macroscopica, o altri sintomi come disuria o urgenza della minzione.

#### Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante l'esperienza post-marketing raramente è stata segnalata disfunzione epatocellulare (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda, quindi, di sottoporre a monitoraggio periodico degli enzimi epatici i pazienti trattati con pioglitazone. 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 delle 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 delle 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, l'assunzione del medicinale deve essere sospesa.

#### Aumento di peso

Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato un 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

È 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 emodiluzione. 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

Con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, sono stati segnalati 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 degli effetti indesiderati di fratture ossee riportati 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 farmaco 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 (vedere 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).

Pioglitazone TecniGen contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale

### **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 nessuna 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 reduttasi.

La co-somministrazione di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) ha comportato un aumento di 3 volte dell'AUC di pioglitazone. Poiché è possibile un aumento degli effetti indesiderati 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 e 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 venga secreto nel latte materno. Quindi, pioglitazone non deve essere somministrato in donne in allattamento.

##### *Fertilità*

Nel corso degli studi sulla fertilità condotti sull'animale non è stato osservato alcun effetto sulla popolazione, sulla fecondazione o sull'indice di fertilità.

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

Pioglitazone TecniGen non ha alcun effetto, o ha un effetto trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia i pazienti che sperimentano 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 nei pazienti che ricevevano pioglitazone nel corso di studi in doppio cieco sono elencate di seguito, suddivise 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse di pioglitazone in funzione del regime di trattamento			
	Monoterapia	Combinazione		
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina e sulfonilurea
Infezioni e				

<b>infestazioni</b>					
infezioni delle vie respiratorie 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>					
ipoestesia	comune	comune	comune	comune	comune
cefalea		comune	non comune		
capogiri			comune		
insonnia	non comune	non comune	non comune	non comune	non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>					
disturbi visivi <sup>1</sup>	comune	comune	non comune		
edema maculare <sup>2</sup>	frequenza non nota	frequenza non nota	frequenza non nota	frequenza non nota	frequenza 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>					
tumore 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					
fratture ossee <sup>4</sup>	comune	comune	comune	comune	comune
artralgia		comune		comune	comune
mal di 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 del peso <sup>5</sup>	comune	comune	comune	comune	comune
aumento della creatina fosfochinasi plasmatica				comune	
aumento della lattato deidrogenasi			non comune		
aumento dell'alanina aminotransferasi <sup>6</sup>	frequenza non nota	frequenza non nota	frequenza non nota	frequenza non nota	frequenza non nota

<sup>1</sup> I disturbi visivi sono stati segnalati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche della glicemia a causa di un'alterazione temporanea della turgidità e dell'indice di rifrazione del cristallino, come osservato con altri trattamenti ipoglicemizzanti.

<sup>2</sup> E' stato segnalato 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 state 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> Negli 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 è aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di esito condotto su pazienti con malattia macrovascolare maggiore pre-esistente rispetto al placebo, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave con pioglitazone è stata dell'1,6% più alta, quando è stato aggiunto a una terapia che includeva insulina. Tuttavia questo non ha comportato un aumento della mortalità in questo studio. Raramente durante la



commercializzazione di pioglitazone è stata segnalata insufficienza cardiaca, ma più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o nei pazienti con anamnesi 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 farmaco di confronto, in doppio cieco, condotti su oltre 8100 pazienti trattati con pioglitazone e 7400 trattati con un farmaco di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni. Nelle donne trattate con pioglitazone è stata osservata un'incidenza più elevata di fratture (2,6%) rispetto a quelle trattate con il farmaco 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 il farmaco di confronto (1,5%).

Nello studio PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone hanno sperimentato fratture rispetto a 23/905 (2,5%) pazienti di sesso femminile trattate con il farmaco di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con il farmaco di confronto (2,1%).

<sup>5</sup> In studi controllati con farmaco attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. Questo risultato è stato simile a quello osservato nel gruppo di confronto attivo con sulfonilurea. L'aumento di peso medio nell'arco di un anno 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. 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 delle ALT oltre 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 verificati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari sia stato riportato un esito fatale, non è stata stabilita alcuna relazione causale.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici i pazienti hanno assunto pioglitazone a 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 intraprese 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 nucleari (recettori gamma che attivano la proliferazione dei perossisomi), che provoca 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.

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale. Tale controllo migliorato della glicemia è associato a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno sia 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 apparenza di  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  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 di due anni sulla terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunto a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media dell' $HbA_{1c}$  rispetto al basale è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. Il tasso di deterioramento dell' $HbA_{1c}$  durante il secondo anno è stato inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide.

In uno studio controllato con placebo, alcuni 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 dell' $HbA_{1c}$  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 dimostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta, oltre ad aumentare la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno dimostrato 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 condotto su pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone è stato associato a un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale è significativamente diminuito, mentre si è verificato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un miglioramento della sensibilità all'insulina.

Nella maggior parte degli studi clinici sono stati osservati una riduzione dei livelli plasmatici totali dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e un aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, con aumenti piccoli ma non clinicamente significativi dei livelli di colesterolo LDL.

In studi clinici durati 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 o gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre sono state osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio di 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia post-prandiale mediante un effetto sia sui trigliceridi assorbiti sia su quelli 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 quelli di glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di esito 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, per un periodo fino 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. Circa un terzo dei pazienti stava ricevendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere eleggibili, i pazienti dovevano rispettare 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 avuto un precedente infarto del miocardio e circa il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione dello studio aveva almeno due dei criteri di anamnesi cardiovascolare necessari all'inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo prodotti medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, calcio antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

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

#### *Popolazione pediatrica*

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con pioglitazone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete 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 farmaco o di metaboliti. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta è superiore all'80%.

### Distribuzione

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

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

### 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 mostrato 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 compromissione renale

Nei pazienti con compromissione 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 composto progenitore. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata.

#### Pazienti con compromissione epatica

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

È stato ipotizzato che la formazione e la presenza di calcoli urinari con successiva irritazione e 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 portato ad 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 aggravato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa primaria 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 edematosa familiare (PAF), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore al 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**

Lattosio monoidrato  
Idrossipropilcellulosa  
Croscarmellosa calcica  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Pioglitazone TecniGen 15 mg compresse è confezionato in blister PVC/PCTFE/PVC alluminio bianchi in confezioni da 28 compresse.

Pioglitazone TecniGen 30 mg compresse è confezionato in blister PVC/PCTFE/PVC alluminio bianchi in confezioni da 28 compresse.

Pioglitazone TecniGen 45 mg compresse è confezionato in blister PVC/PCTFE/PVC alluminio bianchi in confezioni da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIGEN S.r.l.

Via Galileo Galilei, 40

20092 Cinisello Balsamo (MI)

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

Pioglitazone TecniGen "15 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PCTFE/PVC/AL - AIC n. 042700017

Pioglitazone TecniGen "30 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PCTFE/PVC/AL - AIC n. 042700029

Pioglitazone TecniGen “45 mg compresse” 28 compresse in blister PVC/PCTFE/PVC/AL - AIC n. 042700031

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

12/09/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

05/03/2014