

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Actos 15 mg comprimate
Actos 30 mg comprimate
Actos 45 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Actos 15 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 92,87 mg (vezi pct. 4.4).

Actos 30 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 76,34 mg (vezi pct. 4.4).

Actos 45 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 45 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 114,51 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Actos 15 mg comprimate

Comprimatele sunt rotunde, convexe, de culoare albă sau aproape albă, având marcat „15” pe una din fețe și „ACTOS” pe cealaltă față.

Actos 30 mg comprimate

Comprimatele sunt rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, având marcat „30” pe una din fețe și „ACTOS” pe cealaltă față.

Actos 45 mg comprimate

Comprimatele sunt rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, având marcat „45” pe una din fețe și „ACTOS” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pioglitazona este indicată ca tratament de a doua sau a treia intenție în diabetul zaharat tip 2, după cum este descris mai jos:

în monoterapie

- la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) controlați inadecvat prin dietă și exercițiu fizic, la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

ca **terapie orală dublă** în asociere cu

- metformin, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu metformin
- o sulfoniluree, numai la pacienții adulți care manifestă intoleranță la metformin sau la care metforminul este contraindicat, cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu o sulfoniluree.

ca **terapie orală triplă** în asociere cu

- metformin și o sulfoniluree, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida terapiei orale duble.

Pioglitazona este de asemenea indicată în asociere cu insulina la pacienți adulți cu diabet tip 2 la care insulina nu asigură un control glicemic suficient și la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței (vezi pct. 4.4).

Răspunsul pacienților la tratament trebuie evaluat după 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentului cu pioglitazonă (de exemplu scăderea HbA_{1c}). Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund corespunzător la acest tratament. În contextul riscului posibil existent în cazul tratamentului îndelungat, la vizitele de rutină ulterioare medicii trebuie să analizeze dacă tratamentul și-a păstrat beneficiile (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu pioglitazonă poate fi inițiat cu doza de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută în trepte până la 45 mg o dată pe zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară modificarea dozei (vezi pct. 5.2). Medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza treptat, în special în cazul în care pioglitazona este asociată cu insulină (vezi pct. 4.4, Retenția hidrică și insuficiența cardiacă).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (*clearance* al creatininei > 4 ml/min) (vezi pct. 5.2) nu este necesară modificarea dozei. Nu sunt disponibile informații referitoare la pacienți dializați, în consecință pioglitazona nu trebuie utilizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Pioglitazona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Actos la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele de pioglitazonă se administrează oral o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Pioglitazona este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retenția hidrică și insuficiența cardiacă

Pioglitazona poate determina retenție de hidrică, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică sau vârstnici), medicii trebuie să înceapă cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Pacienții, în special cei cu rezervă cardiacă scăzută, trebuie urmăriți pentru decelarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate sau apariția edemelor. Pioglitazona trebuie întreruptă dacă apare orice deteriorare a stării cardiace. După punerea pe piață s-au raportat cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă. Atunci când pioglitazona este utilizată în asociere cu insulina, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate și edeme. Dat fiind că insulina și pioglitazona se asociază ambele cu retenție hidrică, administrarea lor concomitentă poate crește riscul de edeme. De asemenea, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de edeme periferice și insuficiență cardiacă la pacienții tratați concomitent cu pioglitazonă și antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2. Pioglitazona trebuie întreruptă dacă apare orice deteriorare a stării cardiace.

Un studiu de evaluare a efectelor cardiovasculare ale pioglitazonei a fost efectuat la pacienți sub 75 ani cu diabet de tip II și boală majoră macrovasculară preexistentă. Pioglitazona sau placebo au fost adăugate la medicația antidiabetică și cardiovasculară pentru până la 3,5 ani. Acest studiu a arătat o creștere a rapoartelor referitoare la insuficiența cardiacă; totuși, aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu.

Vârstnici

Asocierea pioglitazonei cu insulină trebuie făcută cu precauție la vârstnici din cauza riscului crescut de insuficiență cardiacă gravă.

Având în vedere riscurile specifice vârstei (în special neoplasmul de vezică urinară, fracturile și insuficiența cardiacă), raportul dintre beneficii și riscuri trebuie evaluat cu atenție atât înainte cât și în timpul tratamentului la vârstnici.

Neoplasm de vezică urinară

Într-o analiză a unui grup de studii clinice randomizate (o meta-analiză) s-au raportat mai multe cazuri de neoplasm de vezică urinară (19 cazuri din cei 12506 pacienți cărora li se administra pioglitazonă; 0,15%), în comparație cu grupul de control (7 cazuri din cei 10212 pacienți cărora nu li se administra pioglitazonă; 0,07%) RR = 2,64 (ÎI 95% 1,11-6,31, p = 0,029). În urma excluderii din studiu a pacienților care fuseseră tratați timp de mai puțin de un an cu medicația de studiu la momentul diagnosticării neoplasmului de vezică urinară, au rămas 7 cazuri (0,06%) în grupul cu pioglitazonă și 2 cazuri (0,02%) în grupul de control. Studiile epidemiologice au demonstrat, de asemenea, existența unui risc ușor crescut de neoplasm de vezică urinară la pacienții diabetici tratați cu pioglitazonă, deși nu toate studiile au identificat un risc crescut semnificativ din punct de vedere statistic.

Factorii de risc pentru neoplasmul de vezică urinară trebuie evaluați înainte inițierii tratamentului cu pioglitazonă (factorii de risc includ vârsta, antecedente legate de statutul de fumător, expunerea la anumiți factori ocupaționali sau la chimioterapie, de exemplu ciclofosfamidă sau radioterapie anterioară în zona pelviană). Orice hematurie macroscopică trebuie investigată înainte inițierii tratamentului cu pioglitazonă.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă în timpul tratamentului apar hematuria macroscopică sau alte simptome cum ar fi disuria sau nevoia imperioasă de a urina.

Monitorizarea funcției hepatice

În cadrul experienței după punerea pe piață au existat rare raportări de disfuncție hepatocelulară (vezi pct. 4.8). În consecință, se recomandă monitorizarea periodică a valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice la pacienții tratați cu pioglitazonă. Înainte de instituirea terapiei cu pioglitazonă, la toți pacienții trebuie verificate valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice. Tratamentul cu pioglitazonă nu trebuie instituit la pacienții cu valori inițiale crescute ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 x limita superioară a normalului) sau cu orice alte semne de hepatopatie.

După instituirea tratamentului cu pioglitazonă se recomandă ca valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de evaluarea clinică. Dacă în cursul tratamentului cu pioglitazonă valorile ALAT cresc de până la 3 x limita superioară a normalului, concentrația plasmatică a enzimelor hepatice trebuie reevaluată cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 x limita superioară a normalului, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă pacientul dezvoltă simptome care sugerează disfuncție hepatică, ce pot include greață, vărsături, dureri abdominale, oboseală, anorexie și/sau urine hiperchrome inexplicabile, trebuie verificate valorile concentrației plasmatice a enzimelor hepatice. Până la obținerea datelor de laborator, decizia de continuare a tratamentului cu pioglitazonă trebuie luată pe baza evaluării clinice. Dacă se constată icter, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Creșterea în greutate

În studiile clinice cu pioglitazonă au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; în consecință, greutatea trebuie atent monitorizată. O parte a tratamentului diabetului este controlul dietei. Pacienții trebuie sfătuiți să respecte strict o dietă cu control al caloriilor.

Hematologie

În cursul tratamentului cu pioglitazonă a apărut o ușoară reducere a valorii medii a hemoglobinei (4% scădere relativă) și hematocritului (4,1% scădere relativă), compatibilă cu hemodiluția. În studii controlate, comparative, ale pioglitazonei s-au observat modificări similare la pacienții tratați cu metformin (hemoglobină 3-4% și hematocrit 3,6-4,1% scăderi relative) și, în mai mică măsură, cu sulfoniluree și insulină (hemoglobină 1-2% și hematocrit 1-3,2% scăderi relative).

Hipoglicemia

Ca o consecință a sensibilității crescute la insulină, pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă sau triplă asociere cu o sulfoniluree sau în dublă asociere cu insulină pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree sau insulină poate fi necesară.

Tulburări oculare

În perioada după punerea pe piață au fost semnalate pentru tiazolidindione, inclusiv pioglitazonă, rapoarte despre apariția sau agravarea edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale. Mulți

dintre acești pacienți au raportat edeme periferice concomitente. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între pioglitazonă și edemul macular, dar medicii care prescriu acest medicament trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției edemului macular dacă pacienții raportează afectări ale acuității vizuale; trebuie avută în vedere recomandarea unui consult oftalmologic corespunzător.

Altele

Într-o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator pe o perioadă de până la 3,5 ani, s-a observat o incidență crescută a fracturilor osoase la femei.

Fracturile s-au observat la 2,6% dintre femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă față de 1,7% dintre femeile tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%).

Incidența calculată a fracturilor a fost de 1,9 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu pioglitazonă și de 1,1 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu un comparator. Conform acestui set de date, creșterea riscului observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă este de 0,8 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare.

În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, în vederea evaluării riscului cardiovascular, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturi la 100 pacient-ani) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%; 0,5 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%).

Unele studii epidemiologice au sugerat un risc crescut de fracturi similar atât la bărbați cât și la femei.

Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul pacienților cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată (vezi pct. 4.8).

Ca o consecință a accentuării efectului insulinei, tratamentul cu pioglitazonă al pacientelor cu sindrom ovarian polichistic poate determina reluarea ovulației. La aceste paciente poate apare riscul de sarcină. Pacientele trebuie să cunoască acest risc iar dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Pioglitazona trebuie utilizată cu precauție în cazul administrării concomitente de inhibitori (de exemplu gemfibrozil) sau de inductori (de exemplu rifampicină) ai citocromului P450 2C8. Trebuie urmărit îndeaproape controlul glicemiei. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de pioglitazonă în intervalul de dozaj recomandat sau modificări ale tratamentului diabetului (vezi pct. 4.5).

Comprimatele Actos conțin lactoză monohidrat și, în consecință, nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au arătat că pioglitazona nu are efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. Administrarea asociată a pioglitazonei cu sulfoniluree nu afectează farmacocinetica sulfonilureei. Studiile la om sugerează absența inducerii principalelor izoenzime inductibile ale citocromului P450, 1A, 2C8/9 și 3A4. Studiile *in vitro* nu au evidențiat inhibarea nici unei izoenzime a citocromului P450. Nu sunt de așteptat interacțiuni cu substanțele metabolizate de aceste enzime, de exemplu anticoncepționale orale, ciclosporină, blocante ale canalului de calciu și inhibitorii HMGC_oA reductazei.

Asocierea pioglitazonei cu gemfibrozil (un inhibitor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat o creștere de 3 ori a ASC pentru pioglitazonă. Deoarece în cazul administrării concomitente de gemfibrozil există un potențial de creștere dependentă de doză a evenimentelor adverse, poate fi necesară scăderea dozei de pioglitazonă (vezi pct. 4.4). Asocierea pioglitazonei cu rifampicină (un inductor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat o scădere cu 54% a ASC pentru pioglitazonă. Atunci când se administrează concomitent cu rifampicină poate fi necesară creșterea dozei de pioglitazonă. Trebuie luată în considerare o monitorizare atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate la om pentru a se determina siguranța pioglitazonei în cursul sarcinii. În studiile cu pioglitazonă la animale s-a observat restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care apar în timpul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fetală. Relevanța la om a unui astfel de mecanism este neclară iar pioglitazona nu trebuie utilizată în cursul sarcinii.

Alăptarea

S-a demonstrat că pioglitazona este prezentă în laptele femelelor de șobolan. Nu se cunoaște dacă pioglitazona se excretă în laptele uman. În consecință, pioglitazona nu trebuie administrată la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra indicilor populației, fecundației sau fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Actos nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții care prezintă tulburări vizuale trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent (> 0,5%) decât cu placebo și ca mai mult decât un caz izolat la pacienții care au primit pioglitazonă în studiile dublu-orb sunt enumerate mai jos sub forma clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și ca frecvență absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței, urmată de ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfonil- uree	cu metformin și sulfonil- uree	cu insulină
Infecții și infestări					
infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
bronșită					Frecventă
sinuzită	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)					
neoplasm de vezică urinară	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări hematologice și limfatice					
anemie		Frecventă			
Tulburări ale sistemului imunitar					
hipersensibilitate și reacții alergice ¹	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție					
hipoglicemie			Mai puțin frecventă	Foarte frecventă	Frecventă
creștere în greutate			Mai puțin frecventă		
Tulburări ale sistemului nervos					
hipoestezie	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
cefalee		Frecventă	Mai puțin frecventă		
amețeli			Frecvente		
insomnie	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecventă
Tulburări oculare					
tulburare a	Frecventă	Frecventă	Mai puțin		

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfonil- uree	cu metformin și sulfonil- uree	cu insulină
vederii ²			frecventă		
edem macular	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare					
vertij			Mai puțin frecventă		
Tulburări cardiace					
insuficiență cardiacă ³					Frecventă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					
dispnee					Frecventă
Tulburări gastrointestinale					
flatulență		Mai puțin frecventă	Frecventă		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
transpirații			Mai puțin frecventă		
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv					
fractură osoasă ⁴	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
artralgii		Frecvente		Frecvente	Frecvente
lombalgie					Frecvente

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse la pioglitazonă în funcție de schema terapeutică				
	Mono- terapie	În asociere			
		cu metformin	cu sulfonil- uree	cu metformin și sulfonil- uree	cu insulină
Tulburări renale și ale căilor urinare					
hematurie		Frecventă			
glicozurie			Mai puțin frecventă		
proteinurie			Mai puțin frecventă		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui					
disfuncție erectilă		Frecventă			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
edem ⁵					Foarte frecventă
fatigabilitate			Mai puțin frecventă		
Investigații diagnostice					
creștere în greutate ⁶	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă	Frecventă
creșterea creatin-fosfokinazei sanguine				Frecventă	
creștere a valorilor concentrației plasmatică a lactat dehidrogenazei			Mai puțin frecventă		
creștere a valorilor alaninamino-transferazei ⁷	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

¹ După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate la pacienții tratați cu pioglitazonă. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și urticarie.

² Tulburările vizuale au fost raportate în principal la începutul tratamentului, sunt legate de modificările valorilor glicemiei și apar ca urmare a afectării temporare a turgidității și a indicelui de refracție al cristalinului, așa cum se constată și cu alte medicamente hipoglicemiante.

³ În studiile clinice controlate incidența raportărilor de insuficiență cardiacă sub tratament cu pioglitazonă a fost aceeași ca în grupurile de tratament cu placebo, metformin și sulfoniluree, dar a fost crescută în cazul asocierii cu insulina. Într-un studiu de evaluare a efectelor la pacienți cu boală majoră macrovasculară preexistentă, incidența insuficienței cardiace grave a fost cu 1,6% mai mare cu pioglitazonă decât cu placebo atunci când pioglitazona a fost adăugată la terapie ce includea insulina. Totuși, aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu. În acest studiu la pacienți tratați cu pioglitazonă și insulină, a fost observat un procentaj mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă printre pacienții cu vârsta ≥ 65 ani comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani (9,7% față de 4,0%). La pacienții tratați cu insulină neasociată cu pioglitazonă, incidența insuficienței cardiace a fost de 8,2% la cei cu vârsta ≥ 65 de ani față de 4,0% la pacienții cu vârsta sub 65 de ani. În cadrul utilizării după punerea pe piață a pioglitazonei a fost raportată insuficiența cardiacă mai frecvent atunci când pioglitazona a fost utilizată în asocieri cu insulina sau la pacienți cu un istoric de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

⁴ S-a efectuat o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă, din studii clinice dublu orb, controlate cu un comparator, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator, pe o perioadă de până la 3,5 ani. S-a observat o frecvență mai mare a fracturilor la femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă (2,6%) față de comparator (1,7%). Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%).

În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, în vederea evaluării riscului cardiovascular, 44/870 (5,1%) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%) dintre pacientele tratate cu un comparator. Nu a existat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%). Ulterior punerii medicamentului pe piață au fost raportate fracturi osoase atât la pacienții de sex masculin, cât și la cei de sex feminin (vezi pct. 4.4).

⁵ În studiile clinice controlate s-au raportat edeme la 6-9% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă timp de un an. Ratele de apariție a edemelor în grupurile de comparație (sulfoniluree, metformin) au fost de 2-5%. Edemele au fost în general ușoare până la moderate și de obicei nu au necesitat întreruperea tratamentului.

⁶ În studiile controlate cu comparator activ, creșterea medie în greutate în cazul pioglitazonei administrată în monoterapie a fost 2 - 3 kg pe parcursul unui an. Aceasta a fost similară cu cea observată în cadrul unui grup comparator activ cu sulfoniluree. În studiile cu asocieri medicamentoase, pioglitazona în asocieri cu metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,5 kg pe parcursul unui an, iar în asocieri cu sulfoniluree creșterea a fost de 2,8 kg. În grupurile de comparație asocierea sulfonilureei la metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,3 kg iar asocierea metforminului la sulfoniluree a determinat o scădere medie a greutății de 1,0 kg.

⁷ În studiile clinice cu pioglitazonă incidența creșterii valorilor concentrației plasmatice a ALAT mai mare de trei ori decât limita superioară a normalului a fost egală cu incidența în grupul placebo dar mai mică decât cea observată în grupurile de comparație cu sulfoniluree sau metformin. Valorile medii ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice au scăzut sub tratamentul cu pioglitazonă. În experiența de după punerea pe piață a medicamentului au apărut cazuri rare de creșteri ale valorilor concentrației plasmatice a enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară. Cu toate că, în cazuri foarte rare, s-a raportat decesul, nu a fost stabilită o relație cauzală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice, pacienții au luat pioglitazonă în doză mai mare decât cea mai mare doză recomandată, de 45 mg/zi. Doza maximă raportată, de 120 mg/zi timp de patru zile, apoi 180 mg/zi timp de șapte zile, nu s-a asociat cu nici un simptom.

În asociere cu sulfoniluree sau cu insulină poate să survină hipoglicemie. În caz de supradozaj trebuie instituite măsuri simptomatice și suportive generale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, medicamente hipoglicemiante, exclusiv insulină; codul ATC: A10BG03.

Efectele pioglitazonei pot fi mediate de reducerea rezistenței la insulină. Pioglitazona pare să acționeze prin activarea unor receptori nucleari specifici (receptorul gama activat de proliferatorul peroxizomilor), ducând la creșterea sensibilității la insulină a celulelor hepatice, adipocitelor și celulelor musculare striate la animale. S-a arătat că tratamentul cu pioglitazonă reduce producția hepatică de glucoză și crește consumul periferic de glucoză în cazul rezistenței la insulină.

Controlul glicemic în condiții de repaus alimentar și postprandial la pacienții cu diabet zaharat tip 2 se îmbunătățește. Controlul glicemic îmbunătățit se asociază cu reducerea concentrațiilor plasmatice ale insulinei atât în condiții de repaus alimentar cât și postprandial. Un studiu clinic cu pioglitazonă versus gliclazidă în monoterapie a fost extins la doi ani pentru a evalua timpul până la eșecul tratamentului (definit prin valori ale HbA_{1c} ≥ 8,0% după primele șase luni de tratament). Analiza Kaplan-Meier a evidențiat un timp mai scurt până la eșecul tratamentului la pacienții tratați cu gliclazidă în comparație cu pioglitazonă. La doi ani, controlul glicemic (definit prin valori ale HbA_{1c} < 8,0%) s-a menținut la 69% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă, în comparație cu 50% dintre cei tratați cu gliclazidă. Într-un studiu cu durata de doi ani, cu terapie asociată, comparând pioglitazona cu gliclazida atunci când a fost adăugată la metformin, controlul glicemic, măsurat ca modificarea medie a HbA_{1c} față de valoarea inițială, a fost similar în cele două grupuri de tratament după un an. Rata deteriorării HbA_{1c} în cel de-al doilea an a fost mai mică cu pioglitazonă decât cu gliclazidă.

Într-un studiu controlat cu placebo, pacienți cu control glicemic neadecvat chiar după o perioadă de trei luni de optimizare a dozei de insulină au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo pentru 12 luni. Pacienții cărora li s-a administrat pioglitazonă au avut o scădere medie a HbA_{1c} de 0,45% față de cei care au continuat tratamentul cu insulină în monoterapie și o scădere a dozei de insulină în cadrul grupului tratat cu pioglitazonă.

Analiza HOMA arată că pioglitazona îmbunătățește funcția celulelor beta, pe lângă creșterea sensibilității la insulină. Studiile clinice cu durata de doi ani au arătat menținerea acestui efect.

În studiile clinice de un an, pioglitazona s-a asociat constant cu o reducere semnificativă statistic a raportului albumină/creatinină în comparație cu raportul inițial.

Efectul pioglitazonei (45 mg în monoterapie vs. placebo) a fost studiat într-un studiu restrâns cu durată de 18 săptămâni la pacienți cu diabet tip 2. Pioglitazona s-a asociat cu creștere semnificativă în greutate. Țesutul adipos la nivel visceral s-a redus semnificativ, constatându-se în același timp o creștere a masei țesutului adipos extraabdominal. Modificări similare ale distribuției țesutului adipos în organism s-au însoțit de creșterea sensibilității la insulină. În majoritatea studiilor clinice s-a observat, în comparație cu placebo, reducerea concentrației trigliceridelor plasmatice totale și a acizilor grași liberi și creșterea valorilor concentrației plasmatice a colesterolului HDL, cu creșteri

mici, fără semnificație clinică, ale valorilor colesterolului LDL. În studiile clinice cu durată până la doi ani, pioglitazona a redus valorile concentrației trigliceridelor plasmatiche totale și acizilor grași liberi și a crescut valorile concentrației plasmatiche a colesterolului HDL în comparație cu placebo, metforminul sau gliclazida. Pioglitazona nu a produs creșteri semnificative statistice ale valorilor concentrației plasmatiche a colesterolului LDL în comparație cu placebo, în timp ce cu metformin și gliclazidă s-au observat reduceri. Într-un studiu de 20 săptămâni, pe lângă reducerea valorilor concentrației plasmatiche a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, pioglitazona a redus hipertrigliceridemia postprandială printr-un efect atât asupra trigliceridelor absorbite, cât și asupra celor sintetizate hepatic. Aceste efecte au fost independente de efectele pioglitazonei asupra glicemiei și au fost semnificativ diferite statistic de glibenclamidă.

În studiul PROactive, un studiu al efectelor cardiovasculare, 5238 pacienți cu diabet tip 2 și boală majoră macrovasculară preexistentă au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo ca supliment al medicației existente antidiabetice și cardiovasculare pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 62 ani; durata medie a bolii diabetice a fost 9,5 ani. Aproximativ o treime din pacienți urmau tratament cu insulină în asociere cu metformin și/sau o sulfoniluree. Pentru a fi eligibili pacienții trebuiau să fi avut una sau mai multe din următoarele: infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenție cardiacă percutanată sau bypass arterial coronarian cu implant, sindrom coronarian acut, boală arterială coronariană sau boală arterială obstructivă periferică. Aproape jumătate dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și aproximativ 20% au avut un accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au avut cel puțin două dintre criteriile de istoric cardiovascular necesare intrării în studiu. Aproape toți subiecții (95%) urmau tratament cu medicamente cardiovasculare (beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai angiotensinei II, blocanți ai canalelor de calciu, nitrați, diuretice, acid acetilsalicilic, statine, fibrați).

Deși studiul a eșuat în demonstrarea obiectivului primar, reprezentat de o combinație a mortalităților de orice cauză, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, amputație majoră de membru inferior, revascularizare coronariană și revascularizare a membrului inferior, rezultatele sugerează că nu există motive de îngrijorare la nivel cardiovascular privind administrarea pe termen lung a pioglitazonei. Totuși, incidența edemelor, a creșterii în greutate și a insuficienței cardiace au fost crescute. Nu a fost observată o creștere a mortalității datorate insuficienței cardiace.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Actos la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală pioglitazona este absorbită rapid iar concentrațiile plasmatiche maxime ale pioglitazonei nemodificate se realizează de obicei la 2 ore după administrare. Pentru doze între 2-60 mg s-au observat creșteri proporționale ale concentrației plasmatiche. Concentrația la starea de echilibru se realizează după 4-7 zile de administrare. Administrarea repetată nu duce la acumularea compusului sau a metaboliților săi. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 80%.

Distribuție

Volumul de distribuție estimat la om este 0,25 l/kg.

Pioglitazona și toți metaboliții ei se leagă extensiv de proteinele plasmatiche (> 99%).

Metabolizare

Pioglitazona suferă metabolizare hepatică extensivă prin hidroxilarea grupărilor metil alifactice. Aceasta se realizează predominant de către izoenzima 2C8 a citocromului P450 cu toate că și alte izoforme pot fi implicate într-o măsură mai mică. Trei din cei șase metaboliți identificați sunt activi. (M-II, M-III și M-IV). Atunci când se iau în considerare activitatea, concentrațiile și legarea de proteine, pioglitazona și metabolitul M-III contribuie egal la eficacitate. Pe baza acestui fapt, contribuția la eficacitate a M-IV este aproximativ de trei ori cea a pioglitazonei, în timp ce eficacitatea relativă a lui M-II este minimă.

Studiile *in vitro* nu au adus dovezi că pioglitazona inhibă vreuna din izoenzimele citocromului P450. La om nu există inducție a principalelor izoenzime P450 inductibile: 1A, 2C8/9 și 3A4.

Studiile privind interacțiunile au arătat că pioglitazona nu are efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminului. Administrarea concomitentă de pioglitazonă cu gemfibrozil (un inhibitor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) sau cu rifampicină (un inductor al izoenzimei 2C8 a citocromului P450) a determinat creșterea, respectiv scăderea concentrației plasmatice a pioglitazonei (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea orală la om a pioglitazonei marcate radioactiv, marcajul s-a regăsit în principal în fecale (55%) și, în cantitate mai mică, în urină (45%). La animale, în urină sau fecale se pot detecta doar mici cantități de pioglitazonă nemodificată. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a pioglitazonei nemodificate la om este 5 până la 6 ore iar pentru totalul metaboliților activi este 16 până la 23 ore.

Vârșnici

Farmacocinetica la starea de echilibru este similară la pacienții de 65 ani sau mai mult și la subiecții tineri.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală concentrațiile plasmatice ale pioglitazonei și metaboliților ei sunt mai mici decât cele constatate la subiecții cu funcție renală normală, dar clearance-ul oral al substanței de referință este similar. Astfel, concentrația pioglitazonei libere (nelegate) este nemodificată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Concentrația plasmatică totală a pioglitazonei este nemodificată, dar cu un volum de distribuție mai mare. Astfel, clearance-ul intrinsec este redus, cuplat cu o cantitate mai mare a fracțiunii libere (nelegate) a pioglitazonei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice, după administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe au apărut constant expansiunea volumului plasmatic, cu hemodiluție, anemie și hipertrofie cardiacă excentrică, reversibilă. Suplimentar, s-a observat creșterea depunerilor și infiltrării de țesut adipos. Aceste constatări s-au observat la toate speciile, la concentrații plasmatice ≤ 4 ori expunerea clinică. În studiile cu pioglitazonă la animale a apărut restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care au loc în cursul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice ale creșterii fetale.

Pioglitazona nu a avut potențial genotoxic într-o baterie comprehensivă de teste *in vivo* și *in vitro* de evaluare a genotoxicității. La șobolanii tratați cu pioglitazonă timp de până la 2 ani a apărut incidență crescută a hiperplaziei (la masculi și femele) și a tumorilor (la masculi) epiteliului vezicii urinare.

S-a emis ipoteza că formarea și prezența calculilor urinari, urmate de iritație și hiperplazie stau la baza mecanismului de apariție a răspunsului carcinogen observat la șobolanii masculi. Un studiu cu durata de 24 de luni efectuat la șobolani masculi, privind mecanismul de apariție a tumorilor a demonstrat că administrarea pioglitazonei a determinat creșterea incidenței modificărilor hiperplazice la nivelul vezicii urinare. Acidificarea alimentației a determinat scăderea semnificativă dar nu completă a incidenței de apariție a tumorilor. Prezența microcristalelor a crescut răspunsul hiperplazic dar nu a fost considerată ca fiind cauza principală a modificărilor hiperplazice. Relevanța la om a acestor constatări efectuate la șobolanii masculi nu poate fi exclusă.

La șoarecii de ambele sexe nu a existat răspuns carcinogen. Hiperplazia epiteliului vezicii urinare nu s-a constatat la câinii sau maimuțele tratate cu pioglitazonă timp de până la 12 luni.

Într-un model animal de polipoză adenomatoasă familială (PAF), tratamentul cu două alte tiazolidindione a crescut multiplicarea tumorilor la nivelul colonului. Relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

În urma utilizării clinice a pioglitazonei nu este anticipat niciun impact asupra mediului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză calcică
Hidroxiopropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu, cutii cu 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 și 196 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/150/001
EU/1/00/150/002
EU/1/00/150/003
EU/1/00/150/004
EU/1/00/150/005
EU/1/00/150/006
EU/1/00/150/007
EU/1/00/150/008
EU/1/00/150/009
EU/1/00/150/010
EU/1/00/150/011
EU/1/00/150/012
EU/1/00/150/013
EU/1/00/150/014
EU/1/00/150/015
EU/1/00/150/016
EU/1/00/150/017
EU/1/00/150/018
EU/1/00/150/019
EU/1/00/150/020
EU/1/00/150/021
EU/1/00/150/022
EU/1/00/150/023
EU/1/00/150/024
EU/1/00/150/025
EU/1/00/150/026
EU/1/00/150/027
EU/1/00/150/028
EU/1/00/150/029
EU/1/00/150/030

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13/10/2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 31/08/2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.