

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actos 15 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 92,87 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tabletten sind weiß bis cremefarben, rund, gewölbt und tragen auf einer Seite die Markierung '15' und auf der anderen Seite die Aufschrift 'ACTOS'.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Pioglitazon wird, wie unten beschrieben, als Zweit- oder Drittlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus angewendet:

als **Monotherapie**

- bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- einem Sulfonylharnstoff nur bei erwachsenen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder erwachsenen Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist.

als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.
- Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (siehe Abschnitt 4.4).

Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA<sub>1c</sub>). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt

werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Die Behandlung mit Pioglitazon kann mit einmal täglich 15 mg oder 30 mg begonnen werden. Die Dosis kann stufenweise auf bis zu 45 mg einmal täglich erhöht werden.

Bei Kombination mit Insulin kann die bisherige Dosis des Insulins mit Beginn der Pioglitazonbehandlung beibehalten werden. Bei Patienten, die über eine Hypoglykämie berichten, sollte die Dosis des Insulins reduziert werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Ärzte sollten allerdings mit der niedrigsten zur Verfügung stehenden Dosierung beginnen und diese schrittweise erhöhen, insbesondere wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 4 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Dialysepatienten liegen keine Angaben vor. Daher darf Pioglitazon bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Pioglitazon darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Actos bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Pioglitazon Tabletten werden einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV)
- eingeschränkter Leberfunktion
- diabetischer Ketoazidose
- bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte
- ungeklärter Makrohämaturie

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Pioglitazon kann eine Flüssigkeitsretention hervorrufen, die zu einem Auftreten oder zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann. Bei Patienten, die durch das Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors (z.B. früherer Herzinfarkt oder symptomatische koronare Herzkrankheit oder ältere Patienten) gefährdet sind, eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu entwickeln, sollte der Arzt die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und die Dosis stufenweise erhöhen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme oder Ödeme hin beobachtet werden; besonders jene mit reduzierter kardialer Reserve. Nach Markteinführung wurde über Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde oder bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz in der Anamnese aufwiesen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme hin beobachtet werden, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wird. Da Insulin und Pioglitazon beide mit einer Flüssigkeitsretention assoziiert sind, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko eines Ödems erhöhen. Nach der Markteinführung wurden Fälle von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pioglitazon und nichtsteroidalen Entzündungshemmern, inklusive COX-2-Hemmern, behandelt wurden. Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie mit Pioglitazon bei Patienten unter 75 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung wurde durchgeführt. Über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren wurde Pioglitazon oder Placebo zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie hinzugefügt. In dieser Studie zeigte sich eine Zunahme der Berichte über Herzinsuffizienz, was jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in der Studie führte.

##### Ältere Patienten

Die Kombination von Pioglitazon mit Insulin sollte bei älteren Patienten wegen des erhöhten Risikos einer schweren Herzinsuffizienz mit Vorsicht erwogen werden.

Im Hinblick auf altersbedingte Risiken (insbesondere Blasenkarzinom, Frakturen und Herzinsuffizienz), sollte vor als auch während der Behandlung bei älteren Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

##### Blasenkrebs

Fälle von Blasenkarzinomen wurden in einer Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien unter Pioglitazon häufiger berichtet (19 Fälle bei 12506 Patienten, 0,15%) als in den Kontrollgruppen (7 Fälle von 10212 Patienten, 0,07%) HR=2,64 (95% KI 1,11-6,31, p=0,029). Nach Ausschluss von Patienten, die der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Blasenkarzinom-Diagnose weniger als 1 Jahr exponiert waren, gab es 7 Fälle (0,06%) unter Pioglitazon und 2 Fälle (0,02%) in den Kontrollgruppen. Zur Verfügung stehende epidemiologische Daten deuten ebenfalls auf ein leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen bei Diabetes-Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, hin. Dies trifft insbesondere für Patienten zu, die über den längsten Zeitraum und mit der höchsten kumulativen Dosierung behandelt wurden. Ein mögliches Risiko nach einer kurzzeitigen Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Risikofaktoren für Blasenkarzinome sollten vor Beginn einer Pioglitazon-Behandlung beurteilt werden (zu den Risiken zählen Alter, Rauchen in der Anamnese, Exposition gegenüber einigen berufsbedingten oder chemotherapeutischen Stoffen, z.B. Cyclophosphamid oder frühere Strahlenbehandlung im Beckenbereich). Jegliche Makrohämaturie sollte vor Aufnahme einer Pioglitazon-Therapie abgeklärt werden.

Patienten sollten angehalten werden, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, wenn während der Behandlung eine Makrohämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder vermehrter Harndrang auftreten.

### Kontrolle der Leberfunktion

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen seltene Berichte über eine hepatozelluläre Dysfunktion vor (siehe Abschnitt 4.8). Es wird daher empfohlen, Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberenzyme zu unterziehen. Die Leberenzyme sind bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Pioglitazon zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangs-Leberenzymwerten (ALT > 2,5 x Obergrenze des Normbereichs) oder mit anderen Anzeichen einer Lebererkrankung darf Pioglitazon nicht eingesetzt werden.

Nach Beginn der Therapie mit Pioglitazon wird empfohlen, die Leberenzyme regelmäßig zu überprüfen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Wenn die ALT-Spiegel bis zum 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs erhöht sind, sind die Leberenzymwerte so bald wie möglich erneut zu kontrollieren. Falls die ALT-Spiegel über dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs bleiben, ist die Therapie abzusetzen. Falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine hepatische Dysfunktion hinweisen, wie z.B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Harn, sind die Leberenzymwerte zu überprüfen. Die Entscheidung, ob die Behandlung des Patienten mit Pioglitazon fortgesetzt wird, sollte bis zum Vorliegen der Laborparameter von der klinischen Beurteilung geleitet sein. Falls ein Ikterus auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

### Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Pioglitazon wurde eine dosisabhängige Gewichtszunahme nachgewiesen, die von Fetteinlagerungen herrühren kann und in einigen Fällen mit einer Flüssigkeitsretention verbunden ist. In einigen Fällen kann eine Gewichtszunahme Symptom einer Herzinsuffizienz sein; deshalb ist das Gewicht engmaschig zu kontrollieren. Ein Teil der Behandlung des Diabetes ist die diätetische Kontrolle. Den Patienten sollte geraten werden, sich strikt an eine kalorienkontrollierte Ernährung zu halten.

### Hämatologie

Als Folge einer Hämodilution trat unter der Therapie mit Pioglitazon eine geringfügige Reduktion der mittleren Hämoglobinwerte (relative Reduktion um 4%) und des Hämatokrits (relative Reduktion um 4,1%) auf. Ähnliche Veränderungen wurden bei vergleichenden kontrollierten Studien mit Pioglitazon bei Patienten unter Metformin (relative Reduktion des Hämoglobins um 3 - 4% und des Hämatokrits um 3,6 - 4,1%) und zu einem geringeren Ausmaß auch bei Patienten unter Sulfonylharnstoff und Insulin (relative Reduktion des Hämoglobins um 1 - 2% und des Hämatokrits um 1 - 3,2%) beobachtet.

### Hypoglykämie

Als Folge der erhöhten Insulinsensitivität besteht bei Patienten, die Pioglitazon als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff oder als Zweifach-Kombinationstherapie mit Insulin erhalten, das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine Reduzierung der Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins kann erforderlich sein.

### Augenerkrankungen

Nach der Markteinführung wurde unter der Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, über ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Bei vielen dieser Patienten traten gleichzeitig periphere Ödeme auf. Es ist unklar, ob es zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Makulaödem einen direkten Zusammenhang gibt, aber verordnende Ärzte sollten sich der

Möglichkeit eines Makulaödems bewusst sein, wenn Patienten über Störungen der Sehschärfe berichten; eine geeignete ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden.

### Weiteres

In einer zusammenfassenden Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden und von über 7.400 Patienten, die Vergleichsmedikation erhielten, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen.

Frakturen wurden bei 2,6% der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Die errechnete Fraktur-Inzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon.

In der PROactive Studie, einer Studie über 3,5 Jahre zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen, traten Frakturen bei 44/870 (5,1%; 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%; 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Manche epidemiologische Studien wiesen auf ein ähnlich erhöhtes Frakturrisiko bei Männern und Frauen hin.

Bei Patienten unter Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte das Frakturrisiko berücksichtigt werden.

Durch die verbesserte Insulinwirkung kann die Behandlung mit Pioglitazon bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zum Wiedereinsetzen der Ovulation führen. Bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollten sich der Möglichkeit einer Schwangerschaft bewusst sein, und falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht oder diese eintritt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z.B. Rifampicin) sollte Pioglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Actos Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat und sollten deshalb nicht von Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Eine gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen scheint keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Sulfonylharnstoffes zu haben. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. *In vitro*-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z.B. orale Kontrazeptiva, Cyclosporin, Calciumkanalblocker und HMGCoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Pioglitazondosierung erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig verabreicht wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung der AUC von Pioglitazon um 54%. Eine Erhöhung der Pioglitazondosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten am Menschen vor, um die Sicherheit von Pioglitazon während der Schwangerschaft zu belegen. In tierexperimentellen Studien mit Pioglitazon wurde ein verzögertes Wachstum des Fötus beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Schwangerschaft entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird. Die Bedeutung dieses Wirkmechanismus für den Menschen ist unklar, so dass Pioglitazon in der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf.

##### Stillzeit

Pioglitazon wurde in der Milch säugender Ratten nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Pioglitazon in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher darf Pioglitazon nicht in der Stillzeit angewendet werden.

##### Fertilität

In tierexperimentellen Studien zur Fertilität zeigten sich keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Befruchtung oder den Fruchtbarkeitsindex.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Actos hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch sollten Patienten, bei denen Sehstörungen auftreten, vorsichtig sein beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die (mit > 0,5%) häufiger als unter Placebo und in mehr als einem Einzelfall bei Patienten auftraten, die in Doppelblindstudien Pioglitazon erhielten, sind im Folgenden gemäß MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Auftreten und nach abnehmendem Schweregrad angeben.

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Monotherapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonylharnstoff	mit Metformin und Sulfonylharnstoff	mit Insulin
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Infektion der oberen Atemwege	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Bronchitis					häufig
Sinusitis	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Blasenkrebs	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Anämie		häufig			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen <sup>1</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Hypoglykämie			gelegentlich	sehr häufig	häufig
Vermehrter Appetit			gelegentlich		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Hypästhesie	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Kopfschmerzen		häufig	gelegentlich		
Benommenheit			häufig		
Schlaflosigkeit	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich



Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Monotherapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonylharnstoff	mit Metformin und Sulfonylharnstoff	mit Insulin
<b>Augenerkrankungen</b>					
Sehstörungen <sup>2</sup>	häufig	häufig	gelegentlich		
Makulaödem <sup>3</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					
Schwindel			gelegentlich		
<b>Herzerkrankungen</b>					
Herzinsuffizienz <sup>4</sup>					häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
Atemnot					häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Flatulenz		gelegentlich	häufig		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
Schwitzen			gelegentlich		
<b>Skellett-, Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Knochenbrüche <sup>5</sup>	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Arthralgie		häufig		häufig	häufig
Rückenschmerzen					häufig

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Monotherapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonylharnstoff	mit Metformin und Sulfonylharnstoff	mit Insulin
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
Hämaturie		häufig			
Glykosurie			gelegentlich		
Proteinurie			gelegentlich		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>					
erektiler Dysfunktion		häufig			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Ödeme					sehr häufig
Müdigkeit			gelegentlich		
<b>Untersuchungen</b>					
Gewichtszunahme <sup>6</sup>	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut				häufig	
erhöhte Laktatdehydrogenasewerte			gelegentlich		
Anstieg der Alaninaminotransferase <sup>7</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>1</sup>Nach der Markteinführung wurden bei mit Pioglitazon behandelten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen beinhalten Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria.

<sup>2</sup>Sehstörungen wurden überwiegend im Frühstadium der Behandlung berichtet und sind eine Folge der Veränderungen der Blutzuckerwerte bedingt durch eine vorübergehende Veränderung des Turgors und des Brechungsindex der Linse, wie sie auch bei anderen hypoglykämischen Wirkstoffen beobachtet wird.

<sup>3</sup>Ödeme traten bei 6 - 9% der Patienten auf, die in kontrollierten, klinischen Studien über ein Jahr mit Pioglitazon behandelt wurden. Die Häufigkeiten von Ödemen in den Vergleichsgruppen

(Sulfonylharnstoff, Metformin) betragen 2 - 5%. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.

<sup>4</sup>In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Placebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6% höher als unter Placebo, wenn Pioglitazon bzw. Placebo zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltete. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Bei Patienten, die Pioglitazon und Insulin in dieser Studie erhalten haben, wurde ein höherer Prozentsatz von Patienten mit Herzinsuffizienz in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahren im Vergleich zu unter 65-Jährigen beobachtet (9,7% verglichen mit 4,0%). Bei Patienten unter Insulinbehandlung ohne Pioglitazon war die Inzidenz für Herzinsuffizienz 8,2% bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, verglichen mit 4,0% bei Patienten unter 65 Jahren. Seit der Markteinführung wurde unter Pioglitazon über Herzinsuffizienz berichtet. Diese Berichte waren häufiger, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde.

<sup>5</sup>Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6%) beobachtet, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahren laufenden PROactive Studie, traten Frakturen bei 44/870 (5,1%) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

<sup>6</sup>In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation betrug die mittlere Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres unter Pioglitazon als Monotherapie 2-3 kg. Dies ist vergleichbar mit der Gewichtszunahme, die in der Vergleichsgruppe unter Sulfonylharnstoff beobachtet wurde. In Kombinationsstudien führte die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zu Metformin zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,5 kg und von Pioglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zu einer Gewichtszunahme von 2,8 kg innerhalb eines Jahres. In Vergleichsgruppen, in denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, betrug die mittlere Gewichtszunahme 1,3 kg. Bei Gabe von Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zeigte sich eine Gewichtsreduktion um 1,0 kg.

<sup>7</sup>In klinischen Studien mit Pioglitazon traten ALT-Anstiege über das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hinaus gleich häufig auf wie unter Placebo, jedoch seltener als in Vergleichsgruppen unter Metformin oder Sulfonylharnstoff. Die mittleren Leberenzymwerte nahmen unter Behandlung mit Pioglitazon ab. Seltene Fälle erhöhter Leberenzymwerte und hepatozellulärer Dysfunktion sind nach Markteinführung aufgetreten. Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien haben Patienten Pioglitazon in einer höheren als der empfohlenen Höchstdosis von 45 mg täglich eingenommen. Bei Einnahme der berichteten Höchstdosis von 120 mg/Tag über vier Tage, anschließend 180 mg/Tag über sieben Tage traten keine Symptome auf.

Eine Hypoglykämie kann in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auftreten. Bei einer Überdosierung sind symptomatische und allgemein unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika; andere Antidiabetika, exkl. Insuline; ATC-Code: A10BG03.

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher.

Eine klinische Studie mit Pioglitazon versus Gliclazid als Monotherapie wurde über zwei Jahre fortgeführt, um die Zeit bis zum Nachlassen des therapeutischen Effektes zu untersuchen (definiert als  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  nach den ersten 6 Behandlungsmonaten). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unter Gliclazid eine kürzere Zeitperiode bis zum Nachlassen der Wirksamkeit als unter Pioglitazon. Zum Zeitpunkt nach zwei Jahren nach Beginn der Therapie konnte eine Blutzuckerkontrolle (definiert als  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) durch Pioglitazon bei 69% der behandelten Patienten (gegenüber 50% der Patienten unter Gliclazid) aufrechterhalten werden.

In einer weiteren Studie über zwei Jahre wurden die Effekte einer Kombinationstherapie von Metformin mit jeweils Pioglitazon oder Gliclazid untersucht. Die glykämische Kontrolle, gemessen als mittlere Änderung im Vergleich zu den  $HbA_{1c}$ -Ausgangswerten, war nach einem Jahr zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Während des zweiten Behandlungsjahres verschlechterten sich die  $HbA_{1c}$ -Werte unter Pioglitazon in geringerem Maße als unter Gliclazid.

In einer placebokontrollierten Studie über 12 Monate, wurden Patienten, deren Blutzucker trotz dreimonatiger Optimierungsphase mit Insulin unzureichend eingestellt war, zu Pioglitazon oder Placebo randomisiert. Bei Patienten unter Pioglitazon reduzierte sich der mittlere  $HbA_{1c}$ -Wert um 0,45%, verglichen mit den Patienten, die weiterhin nur Insulin erhielten; eine Reduzierung der Insulindosierung in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe wurde beobachtet.

Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt. In klinischen Studien über ein Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine

statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg versus Placebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Untersuchung an Typ-2-Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extra-abdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyzeride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel sowie geringfügig, jedoch klinisch nicht signifikant erhöhte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet.

In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Gliclazid die Gesamtplasmatriglyzeride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinspiegel. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel festgestellt, während unter Metformin und Gliclazid verminderte Werte beobachtet wurden.

In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyzeride, sondern verbesserte darüber hinaus auch die postprandial erhöhten Triglyzeridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglyzerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglyzerid-Synthese. Diese Wirkungen waren unabhängig von den Pioglitazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel. Sie waren im Vergleich zu Glibenclamid statistisch signifikant stärker ausgeprägt.

In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5238 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Placebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiale Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20% einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95%) erhielten kardiovaskuläre Arzneimittel (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Aspirin, Statine, Fibrate).

Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitriskien verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Actos eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ 2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Pioglitazon schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen an unverändertem Pioglitazon im Plasma in der Regel 2 Stunden nach Anwendung erreicht werden. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden für Dosierungen im Bereich von 2 - 60 mg beobachtet. Der Steady-state wird 4 - 7 Tage nach Beginn der Einnahme erreicht. Eine wiederholte Anwendung führt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 80%.

### Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,25 l/kg.

Pioglitazon und alle aktiven Metaboliten liegen überwiegend an Plasmaproteine gebunden vor (> 99%).

### Biotransformation

Pioglitazon wird in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppen umfassend metabolisiert. Dies geschieht hauptsächlich über das Cytochrom P450 2C8, jedoch können andere Isoformen zusätzlich in geringerem Maße beteiligt sein. Drei der sechs identifizierten Metaboliten sind aktiv (M-II, M-III und M-IV). Wenn Aktivität, Konzentration und Proteinbindung berücksichtigt werden, tragen Pioglitazon und der Metabolit M-III gleichermaßen zur Wirksamkeit bei. Auf dieser Basis entspricht der Beitrag von M-IV zur Wirksamkeit in etwa dem Dreifachen der Wirksamkeit von Pioglitazon, wohingegen die relative Wirksamkeit von M-II minimal ausgeprägt ist.

In Studien *in vitro* konnten keinerlei Hinweise auf eine Hemmung eines Subtyps von Cytochrom P450 durch Pioglitazon gefunden werden. Die wichtigsten induzierbaren P450 Isoenzyme beim Menschen, 1A, 2C8/9 und 3A4, werden nicht induziert.

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon beim Menschen wurde der Marker hauptsächlich im Fäzes (55%) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45%) wiedergefunden. Bei Tieren lässt sich nur eine geringe Menge von unverändertem Pioglitazon im Harn oder Fäzes nachweisen. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5 - 6 Stunden, und die der gesamten aktiven Metaboliten liegt bei 16 - 23 Stunden.

### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik im Steady-state ist bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jungen Patienten vergleichbar.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Pioglitazon und seinen Metaboliten sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger als bei gesunden Probanden, wobei sich die Raten der oralen Clearance der Muttersubstanz aber ähneln. Die Konzentration von freiem (ungebundenem) Pioglitazon bleibt somit unverändert.

## Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Gesamtkonzentration von Pioglitazon im Plasma bleibt unverändert, aber das Verteilungsvolumen nimmt zu. Die intrinsische Clearance ist daher verringert, was zu einer größeren ungebundenen Fraktion von Pioglitazon führt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In toxikologischen Studien traten bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Verabreichung Plasmavolumen-Vergrößerung mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.

Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien (bis zu 2 Jahren) wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert.

Die Bildung bzw. das Vorhandensein von Harnsteinen mit nachfolgender Reizung und Hyperplasie wurde als Grundlage für die beobachtete karzinogene Reaktion bei männlichen Ratten angesehen. Eine 24-monatige mechanistische Studie an männlichen Ratten zeigte, dass die Verabreichung von Pioglitazon zu einer erhöhten Inzidenz von hyperplastischen Veränderungen in der Blase führte. Eine durch Diät herbeigeführte Ansäuerung verringerte die Inzidenz von Tumoren signifikant, beseitigte sie jedoch nicht. Das Vorhandensein von Mikrokristallen verschlimmerte die hyperplastische Reaktion, wurde aber nicht als primäre Ursache für die hyperplastischen Veränderungen angesehen. Eine Relevanz der karzinogenen Befunde, die bei männlichen Ratten auftraten, kann für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monate mit Pioglitazon behandelt wurden, nicht beobachtet.

In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

### Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Auswirkungen auf die Umwelt werden bei klinischer Anwendung von Pioglitazon nicht erwartet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Carmellose-Calcium  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung, Packungen mit 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 und 196 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Dänemark

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/150/001  
EU/1/00/150/002  
EU/1/00/150/003  
EU/1/00/150/007  
EU/1/00/150/009  
EU/1/00/150/016  
EU/1/00/150/017  
EU/1/00/150/018  
EU/1/00/150/025  
EU/1/00/150/026

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13/10/2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31/08/2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actos 30 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 76,34 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tabletten sind weiß bis cremefarben, rund, flach und tragen auf einer Seite die Markierung '30' und auf der anderen Seite die Aufschrift 'ACTOS'.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Pioglitazon wird, wie unten beschrieben, als Zweit- oder Drittlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus angewendet:

als **Monotherapie**

- bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- einem Sulfonylharnstoff nur bei erwachsenen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder erwachsenen Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist.

als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.
- Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (siehe Abschnitt 4.4).

Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA<sub>1c</sub>). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt

werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Die Behandlung mit Pioglitazon kann mit einmal täglich 15 mg oder 30 mg begonnen werden. Die Dosis kann stufenweise auf bis zu 45 mg einmal täglich erhöht werden.

Bei Kombination mit Insulin kann die bisherige Dosis des Insulins mit Beginn der Pioglitazonbehandlung beibehalten werden. Bei Patienten, die über eine Hypoglykämie berichten, sollte die Dosis des Insulins reduziert werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Ärzte sollten allerdings mit der niedrigsten zur Verfügung stehenden Dosierung beginnen und diese schrittweise erhöhen, insbesondere wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 4 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Dialysepatienten liegen keine Angaben vor. Daher darf Pioglitazon bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Pioglitazon darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Actos bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Pioglitazon Tabletten werden einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV)
- eingeschränkter Leberfunktion
- diabetischer Ketoazidose
- bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte
- ungeklärter Makrohämaturie

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Pioglitazon kann eine Flüssigkeitsretention hervorrufen, die zu einem Auftreten oder zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann. Bei Patienten, die durch das Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors (z.B. früherer Herzinfarkt oder symptomatische koronare Herzkrankheit oder ältere Patienten) gefährdet sind, eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu entwickeln, sollte der Arzt die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und die Dosis stufenweise erhöhen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme oder Ödeme hin beobachtet werden; besonders jene mit reduzierter kardialer Reserve. Nach Markteinführung wurde über Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde oder bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz in der Anamnese aufwiesen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme hin beobachtet werden, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wird. Da Insulin und Pioglitazon beide mit einer Flüssigkeitsretention assoziiert sind, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko eines Ödems erhöhen. Nach der Markteinführung wurden Fälle von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pioglitazon und nichtsteroidalen Entzündungshemmern, inklusive COX-2-Hemmern, behandelt wurden. Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie mit Pioglitazon bei Patienten unter 75 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung wurde durchgeführt. Über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren wurde Pioglitazon oder Placebo zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie hinzugefügt. In dieser Studie zeigte sich eine Zunahme der Berichte über Herzinsuffizienz, was jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in der Studie führte.

##### Ältere Patienten

Die Kombination von Pioglitazon mit Insulin sollte bei älteren Patienten wegen des erhöhten Risikos einer schweren Herzinsuffizienz mit Vorsicht erwogen werden.

Im Hinblick auf altersbedingte Risiken (insbesondere Blasenkarzinom, Frakturen und Herzinsuffizienz), sollte vor als auch während der Behandlung bei älteren Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

##### Blasenkrebs

Fälle von Blasenkarzinomen wurden in einer Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien unter Pioglitazon häufiger berichtet (19 Fälle bei 12506 Patienten, 0,15%) als in den Kontrollgruppen (7 Fälle von 10212 Patienten, 0,07%) HR=2,64 (95% KI 1,11-6,31, p=0,029). Nach Ausschluss von Patienten, die der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Blasenkarzinom-Diagnose weniger als 1 Jahr exponiert waren, gab es 7 Fälle (0,06%) unter Pioglitazon und 2 Fälle (0,02%) in den Kontrollgruppen. Zur Verfügung stehende epidemiologische Daten deuten ebenfalls auf ein leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen bei Diabetes-Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, hin. Dies trifft insbesondere für Patienten zu, die über den längsten Zeitraum und mit der höchsten kumulativen Dosierung behandelt wurden. Ein mögliches Risiko nach einer kurzzeitigen Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Risikofaktoren für Blasenkarzinome sollten vor Beginn einer Pioglitazon-Behandlung beurteilt werden (zu den Risiken zählen Alter, Rauchen in der Anamnese, Exposition gegenüber einigen berufsbedingten oder chemotherapeutischen Stoffen, z.B. Cyclophosphamid oder frühere Strahlenbehandlung im Beckenbereich). Jegliche Makrohämaturie sollte vor Aufnahme einer Pioglitazon-Therapie abgeklärt werden.

Patienten sollten angehalten werden, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, wenn während der Behandlung eine Makrohämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder vermehrter Harndrang auftreten.

### Kontrolle der Leberfunktion

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen seltene Berichte über eine hepatozelluläre Dysfunktion vor (siehe Abschnitt 4.8). Es wird daher empfohlen, Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberenzyme zu unterziehen. Die Leberenzyme sind bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Pioglitazon zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangs-Leberenzymwerten (ALT > 2,5 x Obergrenze des Normbereichs) oder mit anderen Anzeichen einer Lebererkrankung darf Pioglitazon nicht eingesetzt werden.

Nach Beginn der Therapie mit Pioglitazon wird empfohlen, die Leberenzyme regelmäßig zu überprüfen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Wenn die ALT-Spiegel bis zum 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs erhöht sind, sind die Leberenzymwerte so bald wie möglich erneut zu kontrollieren. Falls die ALT-Spiegel über dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs bleiben, ist die Therapie abzusetzen. Falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine hepatische Dysfunktion hinweisen, wie z.B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Harn, sind die Leberenzymwerte zu überprüfen. Die Entscheidung, ob die Behandlung des Patienten mit Pioglitazon fortgesetzt wird, sollte bis zum Vorliegen der Laborparameter von der klinischen Beurteilung geleitet sein. Falls ein Ikterus auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

### Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Pioglitazon wurde eine dosisabhängige Gewichtszunahme nachgewiesen, die von Fetteinlagerungen herrühren kann und in einigen Fällen mit einer Flüssigkeitsretention verbunden ist. In einigen Fällen kann eine Gewichtszunahme Symptom einer Herzinsuffizienz sein; deshalb ist das Gewicht engmaschig zu kontrollieren. Ein Teil der Behandlung des Diabetes ist die diätetische Kontrolle. Den Patienten sollte geraten werden, sich strikt an eine kalorienkontrollierte Ernährung zu halten.

### Hämatologie

Als Folge einer Hämodilution trat unter der Therapie mit Pioglitazon eine geringfügige Reduktion der mittleren Hämoglobinwerte (relative Reduktion um 4%) und des Hämatokrits (relative Reduktion um 4,1%) auf. Ähnliche Veränderungen wurden bei vergleichenden kontrollierten Studien mit Pioglitazon bei Patienten unter Metformin (relative Reduktion des Hämoglobins um 3 - 4% und des Hämatokrits um 3,6 - 4,1% ) und zu einem geringeren Ausmaß auch bei Patienten unter Sulfonylharnstoff und Insulin (relative Reduktion des Hämoglobins um 1 - 2% und des Hämatokrits um 1 - 3,2%) beobachtet.

### Hypoglykämie

Als Folge der erhöhten Insulinsensitivität besteht bei Patienten, die Pioglitazon als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff oder als Zweifach-Kombinationstherapie mit Insulin erhalten, das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine Reduzierung der Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins kann erforderlich sein.

### Augenerkrankungen

Nach der Markteinführung wurde unter der Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, über ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Bei vielen dieser Patienten traten gleichzeitig periphere Ödeme auf. Es ist unklar, ob es zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Makulaödem einen direkten Zusammenhang gibt, aber verordnende Ärzte sollten sich der

Möglichkeit eines Makulaödems bewusst sein, wenn Patienten über Störungen der Sehschärfe berichten; eine geeignete ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden.

### Weiteres

In einer zusammenfassenden Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden und von über 7.400 Patienten, die Vergleichsmedikation erhielten, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen.

Frakturen wurden bei 2,6% der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Die errechnete Fraktur-Inzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon.

In der PROactive Studie, einer Studie über 3,5 Jahre zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen, traten Frakturen bei 44/870 (5,1%; 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%; 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Manche epidemiologische Studien wiesen auf ein ähnlich erhöhtes Frakturrisiko bei Männern und Frauen hin.

Bei Patienten unter Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte das Frakturrisiko berücksichtigt werden.

Durch die verbesserte Insulinwirkung kann die Behandlung mit Pioglitazon bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zum Wiedereinsetzen der Ovulation führen. Bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollten sich der Möglichkeit einer Schwangerschaft bewusst sein, und falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht oder diese eintritt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z.B. Rifampicin) sollte Pioglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Actos Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat und sollten deshalb nicht von Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Eine gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen scheint keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Sulfonylharnstoffes zu haben. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. *In vitro*-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z.B. orale Kontrazeptiva, Cyclosporin, Calciumkanalblocker und HMGCoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Pioglitazondosierung erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig verabreicht wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung der AUC von Pioglitazon um 54%. Eine Erhöhung der Pioglitazondosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten am Menschen vor, um die Sicherheit von Pioglitazon während der Schwangerschaft zu belegen. In tierexperimentellen Studien mit Pioglitazon wurde ein verzögertes Wachstum des Fötus beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Schwangerschaft entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird. Die Bedeutung dieses Wirkmechanismus für den Menschen ist unklar, so dass Pioglitazon in der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf.

##### Stillzeit

Pioglitazon wurde in der Milch säugender Ratten nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Pioglitazon in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher darf Pioglitazon nicht in der Stillzeit angewendet werden.

##### Fertilität

In tierexperimentellen Studien zur Fertilität zeigten sich keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Befruchtung oder den Fruchtbarkeitsindex.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Actos hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch sollten Patienten, bei denen Sehstörungen auftreten, vorsichtig sein beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die (mit > 0,5%) häufiger als unter Placebo und in mehr als einem Einzelfall bei Patienten auftraten, die in Doppelblindstudien Pioglitazon erhielten, sind im Folgenden gemäß MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Auftreten und nach abnehmendem Schweregrad angeben.

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Monotherapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonylharnstoff	mit Metformin und Sulfonylharnstoff	mit Insulin
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Infektion der oberen Atemwege	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Bronchitis					häufig
Sinusitis	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Blasenkrebs	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Anämie		häufig			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen <sup>1</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Hypoglykämie			gelegentlich	sehr häufig	häufig
vermehrter Appetit			gelegentlich		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Hypästhesie	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Kopfschmerzen		häufig	gelegentlich		
Benommenheit			häufig		
Schlaflosigkeit	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Monotherapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonylharnstoff	mit Metformin und Sulfonylharnstoff	mit Insulin
<b>Augenerkrankungen</b>					
Sehstörungen <sup>2</sup>	häufig	häufig	gelegentlich		
Makulaödem <sup>3</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					
Schwindel			gelegentlich		
<b>Herzerkrankungen</b>					
Herzinsuffizienz <sup>4</sup>					häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
Atemnot					häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Flatulenz		gelegentlich	häufig		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
Schwitzen			gelegentlich		
<b>Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Knochenbrüche <sup>5</sup>	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Arthralgie		häufig		häufig	häufig
Rückenschmerzen					häufig



Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Monotherapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonylharnstoff	mit Metformin und Sulfonylharnstoff	mit Insulin
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
Hämaturie		häufig			
Glykosurie			gelegentlich		
Proteinurie			gelegentlich		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>					
erektiler Dysfunktion		häufig			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Ödeme					sehr häufig
Müdigkeit			gelegentlich		
<b>Untersuchungen</b>					
Gewichtszunahme <sup>6</sup>	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut				häufig	
erhöhte Laktatdehydrogenasewerte			gelegentlich		
Anstieg der Alaninaminotransferase <sup>7</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>1</sup>Nach der Markteinführung wurden bei mit Pioglitazon behandelten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen beinhalten Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria.

<sup>2</sup>Sehstörungen wurden überwiegend im Frühstadium der Behandlung berichtet und sind eine Folge der Veränderungen der Blutzuckerwerte bedingt durch eine vorübergehende Veränderung des Turgors und des Brechungsindex der Linse, wie sie auch bei anderen hypoglykämischen Wirkstoffen beobachtet wird.

<sup>3</sup>Ödeme traten bei 6 - 9% der Patienten auf, die in kontrollierten, klinischen Studien über ein Jahr mit Pioglitazon behandelt wurden. Die Häufigkeiten von Ödemen in den Vergleichsgruppen

(Sulfonylharnstoff, Metformin) betragen 2 - 5%. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.

<sup>4</sup>In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Placebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6% höher als unter Placebo, wenn Pioglitazon bzw. Placebo zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltet. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Bei Patienten, die Pioglitazon und Insulin in dieser Studie erhalten haben, wurde ein höherer Prozentsatz von Patienten mit Herzinsuffizienz in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahren im Vergleich zu unter 65-Jährigen beobachtet (9,7% verglichen mit 4,0%). Bei Patienten unter Insulinbehandlung ohne Pioglitazon war die Inzidenz für Herzinsuffizienz 8,2% bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, verglichen mit 4,0% bei Patienten unter 65 Jahren. Seit der Markteinführung wurde unter Pioglitazon über Herzinsuffizienz berichtet. Diese Berichte waren häufiger, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde.

<sup>5</sup>Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6%) beobachtet, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahren laufenden PROactive Studie, traten Frakturen bei 44/870 (5,1%) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

<sup>6</sup>In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation betrug die mittlere Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres unter Pioglitazon als Monotherapie 2 – 3 kg. Dies ist vergleichbar mit der Gewichtszunahme, die in der Vergleichsgruppe unter Sulfonylharnstoff beobachtet wurde. In Kombinationsstudien führte die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zu Metformin zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,5 kg und von Pioglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zu einer Gewichtszunahme von 2,8 kg innerhalb eines Jahres. In Vergleichsgruppen, in denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, betrug die mittlere Gewichtszunahme 1,3 kg. Bei Gabe von Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zeigte sich eine Gewichtsreduktion um 1,0 kg.

<sup>7</sup>In klinischen Studien mit Pioglitazon traten ALT-Anstiege über das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hinaus gleich häufig auf wie unter Placebo, jedoch seltener als in Vergleichsgruppen unter Metformin oder Sulfonylharnstoff. Die mittleren Leberenzymwerte nahmen unter Behandlung mit Pioglitazon ab. Seltene Fälle erhöhter Leberenzymwerte und hepatozellulärer Dysfunktion sind nach Markteinführung aufgetreten. Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien haben Patienten Pioglitazon in einer höheren als der empfohlenen Höchstdosis von 45 mg täglich eingenommen. Bei Einnahme der berichteten Höchstdosis von 120 mg/Tag über vier Tage, anschließend 180 mg/Tag über sieben Tage traten keine Symptome auf.

Eine Hypoglykämie kann in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auftreten. Bei einer Überdosierung sind symptomatische und allgemein unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika; andere Antidiabetika, exkl. Insuline; ATC-Code: A10BG03.

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher.

Eine klinische Studie mit Pioglitazon versus Gliclazid als Monotherapie wurde über zwei Jahre fortgeführt, um die Zeit bis zum Nachlassen des therapeutischen Effektes zu untersuchen (definiert als  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  nach den ersten 6 Behandlungsmonaten). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unter Gliclazid eine kürzere Zeitperiode bis zum Nachlassen der Wirksamkeit als unter Pioglitazon. Zum Zeitpunkt nach zwei Jahren nach Beginn der Therapie konnte eine Blutzuckerkontrolle (definiert als  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) durch Pioglitazon bei 69% der behandelten Patienten (gegenüber 50% der Patienten unter Gliclazid) aufrechterhalten werden.

In einer weiteren Studie über zwei Jahre wurden die Effekte einer Kombinationstherapie von Metformin mit jeweils Pioglitazon oder Gliclazid untersucht. Die glykämische Kontrolle, gemessen als mittlere Änderung im Vergleich zu den  $HbA_{1c}$ -Ausgangswerten, war nach einem Jahr zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Während des zweiten Behandlungsjahres verschlechterten sich die  $HbA_{1c}$ -Werte unter Pioglitazon in geringerem Maße als unter Gliclazid.

In einer placebokontrollierten Studie über 12 Monate, wurden Patienten, deren Blutzucker trotz dreimonatiger Optimierungsphase mit Insulin unzureichend eingestellt war, zu Pioglitazon oder Placebo randomisiert. Bei Patienten unter Pioglitazon reduzierte sich der mittlere  $HbA_{1c}$ -Wert um 0,45%, verglichen mit den Patienten, die weiterhin nur Insulin erhielten; eine Reduzierung der Insulindosierung in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe wurde beobachtet.

Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt. In klinischen Studien über 1 Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg versus Placebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Untersuchung an Typ-2-Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extra-abdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare

Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyzeride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel sowie geringfügig, jedoch klinisch nicht signifikant erhöhte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet.

In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Gliclazid die Gesamtplasmatriglyzeride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinspiegel. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel festgestellt, während unter Metformin und Gliclazid verminderte Werte beobachtet wurden.

In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyzeride, sondern verbesserte darüber hinaus die postprandial erhöhten Triglyzeridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglyzerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglyzerid-Synthese. Diese Wirkungen waren unabhängig von den Pioglitazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel. Sie waren im Vergleich zu Glibenclamid statistisch stärker ausgeprägt.

In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5238 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Placebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiale Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20% einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95%) erhielten kardiovaskuläre Arzneimittel (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Aspirin, Statine, Fibrate).

Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitr Risiken verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Actos eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ 2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Pioglitazon schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen an unverändertem Pioglitazon im Plasma in der Regel 2 Stunden nach Anwendung erreicht werden. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden für Dosierungen im Bereich von 2 – 60 mg beobachtet. Der Steady-state wird 4 - 7 Tage nach Beginn der Einnahme erreicht. Eine wiederholte

Anwendung führt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 80%.

### Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,25 l/kg.

Pioglitazon und alle aktiven Metaboliten liegen überwiegend an Plasmaproteine gebunden vor (> 99%).

### Biotransformation

Pioglitazon wird in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppen umfassend metabolisiert. Dies geschieht hauptsächlich über das Cytochrom P450 2C8, jedoch können andere Isoformen zusätzlich in geringerem Maße beteiligt sein. Drei der sechs identifizierten Metaboliten sind aktiv (M-II, M-III und M-IV). Wenn Aktivität, Konzentration und Proteinbindung berücksichtigt werden, tragen Pioglitazon und der Metabolit M-III gleichermaßen zur Wirksamkeit bei. Auf dieser Basis entspricht der Beitrag von M-IV zur Wirksamkeit in etwa dem Dreifachen der Wirksamkeit von Pioglitazon, wohingegen die relative Wirksamkeit von M-II minimal ausgeprägt ist.

In Studien *in vitro* konnten keinerlei Hinweise auf eine Hemmung eines Subtyps von Cytochrom P450 durch Pioglitazon gefunden werden. Die wichtigsten induzierbaren P450 Isoenzyme beim Menschen, 1A, 2C8/9 und 3A4, werden nicht induziert.

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon beim Menschen wurde der Marker hauptsächlich im Fäzes (55%) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45%) wiedergefunden. Bei Tieren lässt sich nur eine geringe Menge von unverändertem Pioglitazon im Harn oder Fäzes nachweisen. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5 – 6 Stunden, und die der gesamten aktiven Metaboliten liegt bei 16 - 23 Stunden.

### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik im Steady-state ist bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jungen Patienten vergleichbar.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Pioglitazon und seinen Metaboliten sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger als bei gesunden Probanden, wobei sich die Raten der oralen Clearance der Muttersubstanz aber ähneln. Die Konzentration von freiem (ungebundenem) Pioglitazon bleibt somit unverändert.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Gesamtkonzentration von Pioglitazon im Plasma bleibt unverändert, aber das Verteilungsvolumen nimmt zu. Die intrinsische Clearance ist daher verringert, was zu einer größeren ungebundenen Fraktion von Pioglitazon führt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien traten bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Verabreichung Plasmavolumen-Vergrößerung mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.

Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien (bis zu 2 Jahren) wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert.

Die Bildung bzw. das Vorhandensein von Harnsteinen mit nachfolgender Reizung und Hyperplasie wurde als Grundlage für die beobachtete karzinogene Reaktion bei männlichen Ratten angesehen. Eine 24-monatige mechanistische Studie an männlichen Ratten zeigte, dass die Verabreichung von Pioglitazon zu einer erhöhten Inzidenz von hyperplastischen Veränderungen in der Blase führte. Eine durch Diät herbeigeführte Ansäuerung verringerte die Inzidenz von Tumoren signifikant, beseitigte sie jedoch nicht. Das Vorhandensein von Mikrokristallen verschlimmerte die hyperplastische Reaktion, wurde aber nicht als primäre Ursache für die hyperplastischen Veränderungen angesehen. Eine Relevanz der karzinogenen Befunde, die bei männlichen Ratten auftraten, kann für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monate mit Pioglitazon behandelt wurden, nicht beobachtet.

In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

#### Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Auswirkungen auf die Umwelt werden bei klinischer Anwendung von Pioglitazon nicht erwartet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Calcium  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung, Packungen mit 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 und 196 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Dänemark

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/150/004  
EU/1/00/150/005  
EU/1/00/150/006  
EU/1/00/150/008  
EU/1/00/150/010  
EU/1/00/150/019  
EU/1/00/150/020  
EU/1/00/150/021  
EU/1/00/150/027  
EU/1/00/150/028

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13/10/2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31/08/2010

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actos 45 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 114,51 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tabletten sind weiß bis cremefarben, rund, flach und tragen auf einer Seite die Markierung '45' und auf der anderen Seite die Aufschrift 'ACTOS'.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Pioglitazon wird, wie unten beschrieben, als Zweit- oder Drittlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus angewendet:

als **Monotherapie**

- bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- einem Sulfonylharnstoff nur bei erwachsenen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder erwachsenen Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist.

als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.
- Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (siehe Abschnitt 4.4).

Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA<sub>1c</sub>). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt



werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Die Behandlung mit Pioglitazon kann mit einmal täglich 15 mg oder 30 mg begonnen werden. Die Dosis kann stufenweise auf bis zu 45 mg einmal täglich erhöht werden.

Bei Kombination mit Insulin kann die bisherige Dosis des Insulins mit Beginn der Pioglitazonbehandlung beibehalten werden. Bei Patienten, die über eine Hypoglykämie berichten, sollte die Dosis des Insulins reduziert werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Ärzte sollten allerdings mit der niedrigsten zur Verfügung stehenden Dosierung beginnen und diese schrittweise erhöhen, insbesondere wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 4 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Dialysepatienten liegen keine Angaben vor. Daher darf Pioglitazon bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Pioglitazon darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Actos bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Pioglitazon Tabletten werden einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV)
- eingeschränkter Leberfunktion
- diabetischer Ketoazidose
- bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte
- ungeklärter Makrohämaturie

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Pioglitazon kann eine Flüssigkeitsretention hervorrufen, die zu einem Auftreten oder zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann. Bei Patienten, die durch das Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors (z.B. früherer Herzinfarkt oder symptomatische koronare Herzkrankheit oder ältere Patienten) gefährdet sind, eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu entwickeln, sollte der Arzt die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und die Dosis stufenweise erhöhen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme oder Ödeme hin beobachtet werden; besonders jene mit reduzierter kardialer Reserve. Nach Markteinführung wurde über Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde oder bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz in der Anamnese aufwiesen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme hin beobachtet werden, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wird. Da Insulin und Pioglitazon beide mit einer Flüssigkeitsretention assoziiert sind, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko eines Ödems erhöhen. Nach der Markteinführung wurden Fälle von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pioglitazon und nichtsteroidalen Entzündungshemmern, inklusive COX-2-Hemmern, behandelt wurden. Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie mit Pioglitazon bei Patienten unter 75 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung wurde durchgeführt. Über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren wurde Pioglitazon oder Placebo zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie hinzugefügt. In dieser Studie zeigte sich eine Zunahme der Berichte über Herzinsuffizienz, was jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in der Studie führte.

##### Ältere Patienten

Die Kombination von Pioglitazon mit Insulin sollte bei älteren Patienten wegen des erhöhten Risikos einer schweren Herzinsuffizienz mit Vorsicht erwogen werden.

Im Hinblick auf altersbedingte Risiken (insbesondere Blasenkarzinom, Frakturen und Herzinsuffizienz), sollte vor als auch während der Behandlung bei älteren Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

##### Blasenkrebs

Fälle von Blasenkarzinomen wurden in einer Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien unter Pioglitazon häufiger berichtet (19 Fälle bei 12506 Patienten, 0,15%) als in den Kontrollgruppen (7 Fälle von 10212 Patienten, 0,07%) HR=2,64 (95% KI 1,11-6,31, p=0,029). Nach Ausschluss von Patienten, die der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Blasenkarzinom-Diagnose weniger als 1 Jahr exponiert waren, gab es 7 Fälle (0,06%) unter Pioglitazon und 2 Fälle (0,02%) in den Kontrollgruppen. Zur Verfügung stehende epidemiologische Daten deuten ebenfalls auf ein leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen bei Diabetes-Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, hin. Dies trifft insbesondere für Patienten zu, die über den längsten Zeitraum und mit der höchsten kumulativen Dosierung behandelt wurden. Ein mögliches Risiko nach einer kurzzeitigen Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Risikofaktoren für Blasenkarzinome sollten vor Beginn einer Pioglitazon-Behandlung beurteilt werden (zu den Risiken zählen Alter, Rauchen in der Anamnese, Exposition gegenüber einigen berufsbedingten oder chemotherapeutischen Stoffen, z.B. Cyclophosphamid oder frühere Strahlenbehandlung im Beckenbereich). Jegliche Makrohämaturie sollte vor Aufnahme einer Pioglitazon-Therapie abgeklärt werden.

Patienten sollten angehalten werden, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, wenn während der Behandlung eine Makrohämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder vermehrter Harndrang auftreten.

### Kontrolle der Leberfunktion

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen seltene Berichte über eine hepatozelluläre Dysfunktion vor (siehe Abschnitt 4.8). Es wird daher empfohlen, Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberenzyme zu unterziehen. Die Leberenzyme sind bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Pioglitazon zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangs-Leberenzymwerten (ALT > 2,5 x Obergrenze des Normbereichs) oder mit anderen Anzeichen einer Lebererkrankung darf Pioglitazon nicht eingesetzt werden.

Nach Beginn der Therapie mit Pioglitazon wird empfohlen, die Leberenzyme regelmäßig zu überprüfen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Wenn die ALT-Spiegel bis zum 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs erhöht sind, sind die Leberenzymwerte so bald wie möglich erneut zu kontrollieren. Falls die ALT-Spiegel über dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs bleiben, ist die Therapie abzusetzen. Falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine hepatische Dysfunktion hinweisen, wie z.B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Harn, sind die Leberenzymwerte zu überprüfen. Die Entscheidung, ob die Behandlung des Patienten mit Pioglitazon fortgesetzt wird, sollte bis zum Vorliegen der Laborparameter von der klinischen Beurteilung geleitet sein. Falls ein Ikterus auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

### Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Pioglitazon wurde eine dosisabhängige Gewichtszunahme nachgewiesen, die von Fetteinlagerungen herrühren kann und in einigen Fällen mit einer Flüssigkeitsretention verbunden ist. In einigen Fällen kann eine Gewichtszunahme Symptom einer Herzinsuffizienz sein; deshalb ist das Gewicht engmaschig zu kontrollieren. Ein Teil der Behandlung des Diabetes ist die diätetische Kontrolle. Den Patienten sollte geraten werden, sich strikt an eine kalorienkontrollierte Ernährung zu halten.

### Hämatologie

Als Folge einer Hämodilution trat unter der Therapie mit Pioglitazon eine geringfügige Reduktion der mittleren Hämoglobinwerte (relative Reduktion um 4%) und des Hämatokrits (relative Reduktion um 4,1%) auf. Ähnliche Veränderungen wurden bei vergleichenden kontrollierten Studien mit Pioglitazon bei Patienten unter Metformin (relative Reduktion des Hämoglobins um 3 - 4% und des Hämatokrits um 3,6 - 4,1%) und zu einem geringeren Ausmaß auch bei Patienten unter Sulfonylharnstoff und Insulin (relative Reduktion des Hämoglobins um 1 - 2% und des Hämatokrits um 1 - 3,2%) beobachtet.

### Hypoglykämie

Als Folge der erhöhten Insulinsensitivität besteht bei Patienten, die Pioglitazon als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff oder als Zweifach-Kombinationstherapie mit Insulin erhalten, das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine Reduzierung der Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins kann erforderlich sein.

### Augenerkrankungen

Nach der Markteinführung wurde unter der Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, über ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Bei vielen dieser Patienten traten gleichzeitig periphere Ödeme auf. Es ist unklar, ob es zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Makulaödem einen direkten Zusammenhang gibt, aber verordnende Ärzte sollten sich der

Möglichkeit eines Makulaödems bewusst sein, wenn Patienten über Störungen der Sehschärfe berichten; eine geeignete ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden.

### Weiteres

In einer zusammenfassenden Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden und von über 7.400 Patienten, die Vergleichsmedikation erhielten, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen.

Frakturen wurden bei 2,6% der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Die errechnete Fraktur-Inzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon.

In der PROactive Studie, einer Studie über 3,5 Jahre zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen, traten Frakturen bei 44/870 (5,1%; 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%; 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Manche epidemiologische Studien wiesen auf ein ähnlich erhöhtes Frakturrisiko bei Männern und Frauen hin.

Bei Patienten unter Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte das Frakturrisiko berücksichtigt werden.

Durch die verbesserte Insulinwirkung kann die Behandlung mit Pioglitazon bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zum Wiedereinsetzen der Ovulation führen. Bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollten sich der Möglichkeit einer Schwangerschaft bewusst sein, und falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht oder diese eintritt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z.B. Rifampicin) sollte Pioglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Actos Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat und sollten deshalb nicht von Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Eine gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen scheint keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Sulfonylharnstoffes zu haben. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. *In vitro*-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z.B. orale Kontrazeptiva, Cyclosporin, Calciumkanalblocker und HMGCoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Pioglitazondosierung erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig verabreicht wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung der AUC von Pioglitazon um 54%. Eine Erhöhung der Pioglitazondosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten am Menschen vor, um die Sicherheit von Pioglitazon während der Schwangerschaft zu belegen. In tierexperimentellen Studien mit Pioglitazon wurde ein verzögertes Wachstum des Fötus beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Schwangerschaft entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird. Die Bedeutung dieses Wirkmechanismus für den Menschen ist unklar, so dass Pioglitazon in der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf.

##### Stillzeit

Pioglitazon wurde in der Milch säugender Ratten nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Pioglitazon in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher darf Pioglitazon nicht in der Stillzeit angewendet werden.

##### Fertilität

In tierexperimentellen Studien zur Fertilität zeigten sich keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Befruchtung oder den Fruchtbarkeitsindex.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Actos hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch sollten Patienten, bei denen Sehstörungen auftreten, vorsichtig sein beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die (mit > 0,5%) häufiger als unter Placebo und in mehr als einem Einzelfall bei Patienten auftraten, die in Doppelblindstudien Pioglitazon erhielten, sind im Folgenden gemäß MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Auftreten und nach abnehmendem Schweregrad angeben.

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Mono therapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonyl- harnstoff	mit Metformin und Sulfonyl- harnstoff	mit Insulin
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Bronchitis					häufig
Sinusitis	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
<b>Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Blasenkrebs	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Anämie		häufig			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
Überempfindlichkei- ts- und allergische Reaktionen <sup>1</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>					
Hypoglykämie			gelegentlich	sehr häufig	häufig
vermehrter Appetit			gelegentlich		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Hypästhesie	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Kopfschmerzen		häufig	gelegentlich		
Benommenheit			häufig		
Schlaflosigkeit	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Mono therapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonyl- harnstoff	mit Metformin und Sulfonyl- harnstoff	mit Insulin
<b>Augenerkrankungen</b>					
Sehstörungen <sup>2</sup>	häufig	häufig	gelegentlich		
Makulaödem <sup>3</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					
Schwindel			gelegentlich		
<b>Herzerkrankungen</b>					
Herzinsuffizienz <sup>4</sup>					häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
Atemnot					häufig
<b>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</b>					
Flatulenz		gelegentlich	häufig		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes</b>					
Schwitzen			gelegentlich		
<b>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</b>					
Knochenbrüche <sup>5</sup>	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Arthralgie		häufig		häufig	häufig
Rückenschmerzen					häufig
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
Hämaturie		häufig			
Glykosurie			gelegentlich		
Proteinurie			gelegentlich		
<b>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</b>					
erektile Dysfunktion		häufig			

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema				
	Mono therapie	Kombination			
		mit Metformin	mit Sulfonyl- harnstoff	mit Metformin und Sulfonyl- harnstoff	mit Insulin
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Ödeme					sehr häufig
Müdigkeit			gelegentlich		
<b>Untersuchungen</b>					
Gewichtszunahme <sup>6</sup>	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut				häufig	
erhöhte Laktatdehydrogenasewerte			gelegentlich		
Anstieg der Alaninaminotransferase <sup>7</sup>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>1</sup>Nach der Markteinführung wurden bei mit Pioglitazon behandelten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen beinhalten Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria.

<sup>2</sup>Sehstörungen wurden überwiegend im Frühstadium der Behandlung berichtet und sind eine Folge der Veränderungen der Blutzuckerwerte bedingt durch eine vorübergehende Veränderung des Turgors und des Brechungsindex der Linse, wie sie auch bei anderen hypoglykämischen Wirkstoffen beobachtet wird.

<sup>3</sup>Ödeme traten bei 6 - 9% der Patienten auf, die in kontrollierten, klinischen Studien über ein Jahr mit Pioglitazon behandelt wurden. Die Häufigkeiten von Ödemen in den Vergleichsgruppen (Sulfonylharnstoff, Metformin) betragen 2 - 5%. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.

<sup>4</sup>In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Placebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6% höher als unter Placebo, wenn Pioglitazon bzw. Placebo zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltete. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Bei Patienten, die Pioglitazon und Insulin in dieser Studie erhalten haben, wurde ein höherer Prozentsatz von Patienten mit Herzinsuffizienz in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahren im Vergleich zu unter 65-Jährigen beobachtet (9,7% verglichen mit 4,0%). Bei Patienten unter Insulinbehandlung ohne Pioglitazon war die Inzidenz für Herzinsuffizienz 8,2% bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, verglichen mit 4,0% bei Patienten unter 65 Jahren. Seit der Markteinführung wurde unter Pioglitazon über Herzinsuffizienz berichtet.



Diese Berichte waren häufiger, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde.

<sup>5</sup>Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6%) beobachtet, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahren laufenden PROactive Studie, traten Frakturen bei 44/870 (5,1%) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

<sup>6</sup>In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation betrug die mittlere Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres unter Pioglitazon als Monotherapie 2 - 3 kg. Dies ist vergleichbar mit der Gewichtszunahme, die in der Vergleichsgruppe unter Sulfonylharnstoff beobachtet wurde. In Kombinationsstudien führte die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zu Metformin zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,5 kg und von Pioglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zu einer Gewichtszunahme von 2,8 kg innerhalb eines Jahres. In Vergleichsgruppen, in denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, betrug die mittlere Gewichtszunahme 1,3 kg. Bei Gabe von Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zeigte sich eine Gewichtsreduktion um 1,0 kg.

<sup>7</sup>In klinischen Studien mit Pioglitazon traten ALT-Anstiege über das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hinaus gleich häufig auf wie unter Placebo, jedoch seltener als in Vergleichsgruppen unter Metformin oder Sulfonylharnstoff. Die mittleren Leberenzymwerte nahmen unter Behandlung mit Pioglitazon ab. Seltene Fälle erhöhter Leberenzymwerte und hepatozellulärer Dysfunktion sind nach Markteinführung aufgetreten. Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien haben Patienten Pioglitazon in einer höheren als der empfohlenen Höchstdosis von 45 mg täglich eingenommen. Bei Einnahme der berichteten Höchstdosis von 120 mg/Tag über vier Tage, anschließend 180 mg/Tag über sieben Tage traten keine Symptome auf.

Eine Hypoglykämie kann in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auftreten. Bei einer Überdosierung sind symptomatische und allgemein unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika; andere Antidiabetika, exkl. Insuline; ATC-Code: A10BG03.

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher.

Eine klinische Studie mit Pioglitazon versus Gliclazid als Monotherapie wurde über zwei Jahre fortgeführt, um die Zeit bis zum Nachlassen des therapeutischen Effektes zu untersuchen (definiert als  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  nach den ersten 6 Behandlungsmonaten). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unter Gliclazid eine kürzere Zeitperiode bis zum Nachlassen der Wirksamkeit als unter Pioglitazon. Zum Zeitpunkt nach zwei Jahren nach Beginn der Therapie konnte eine Blutzuckerkontrolle (definiert als  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) durch Pioglitazon bei 69% der behandelten Patienten (gegenüber 50% der Patienten unter Gliclazid) aufrechterhalten werden.

In einer weiteren Studie über zwei Jahre wurden die Effekte einer Kombinationstherapie von Metformin mit jeweils Pioglitazon oder Gliclazid untersucht. Die glykämische Kontrolle, gemessen als mittlere Änderung im Vergleich zu den  $HbA_{1c}$ -Ausgangswerten, war nach einem Jahr zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Während des zweiten Behandlungsjahres verschlechterten sich die  $HbA_{1c}$ -Werte unter Pioglitazon in geringerem Maße als unter Gliclazid.

In einer placebokontrollierten Studie über 12 Monate, wurden Patienten, deren Blutzucker trotz dreimonatiger Optimierungsphase mit Insulin unzureichend eingestellt war, zu Pioglitazon oder Placebo randomisiert. Bei Patienten unter Pioglitazon reduzierte sich der mittlere  $HbA_{1c}$ -Wert um 0,45%, verglichen mit den Patienten, die weiterhin nur Insulin erhielten; eine Reduzierung der Insulindosierung in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe wurde beobachtet.

Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt. In klinischen Studien über ein Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg versus Placebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Untersuchung an Typ-2-Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extra-abdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyzeride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel sowie geringfügig, jedoch klinisch nicht signifikant erhöhte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet.

In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Gliclazid die Gesamtplasmatriglyzeride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinspiegel. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel festgestellt, während unter Metformin und Gliclazid verminderte Werte beobachtet wurden.

In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyceride, sondern verbesserte darüber hinaus die postprandial erhöhten Triglyceridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglycerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglycerid-Synthese. Diese Wirkungen

waren unabhängig von den Pioglitazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel. Sie waren im Vergleich zu Glibenclamid statistisch signifikant stärker ausgeprägt.

In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5238 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Placebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiale Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20% einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95%) erhielten kardiovaskuläre Arzneimittel (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Aspirin, Statine, Fibrate).

Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitrisiken verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Actos eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ 2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Pioglitazon schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen an unverändertem Pioglitazon im Plasma in der Regel 2 Stunden nach Anwendung erreicht werden. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden für Dosierungen im Bereich von 2 – 60 mg beobachtet. Der Steady-state wird 4 - 7 Tage nach Beginn der Einnahme erreicht. Eine wiederholte Anwendung führt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 80%.

### Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,25 l/kg.

Pioglitazon und alle aktiven Metaboliten liegen überwiegend an Plasmaproteine gebunden vor (> 99%).

### Biotransformation

Pioglitazon wird in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppen umfassend metabolisiert. Dies geschieht hauptsächlich über das Cytochrom P450 2C8, jedoch können andere Isoformen zusätzlich in geringerem Maße beteiligt sein. Drei der sechs identifizierten Metaboliten sind aktiv (M-II, M-III und M-IV). Wenn Aktivität, Konzentration und Proteinbindung berücksichtigt

werden, tragen Pioglitazon und der Metabolit M-III gleichermaßen zur Wirksamkeit bei. Auf dieser Basis entspricht der Beitrag von M-IV zur Wirksamkeit in etwa dem Dreifachen der Wirksamkeit von Pioglitazon, wohingegen die relative Wirksamkeit von M-II minimal ausgeprägt ist.

In Studien *in vitro* konnten keinerlei Hinweise auf eine Hemmung eines Subtyps von Cytochrom P450 durch Pioglitazon gefunden werden. Die wichtigsten induzierbaren P450 Isoenzyme beim Menschen, 1A, 2C8/9 und 3A4, werden nicht induziert.

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon beim Menschen wurde der Marker hauptsächlich im Fäzes (55%) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45%) wiedergefunden. Bei Tieren lässt sich nur eine geringe Menge von unverändertem Pioglitazon im Harn oder Fäzes nachweisen. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5 – 6 Stunden, und die der gesamten aktiven Metaboliten liegt bei 16 - 23 Stunden.

### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik im Steady-state ist bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jungen Patienten vergleichbar.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Pioglitazon und seinen Metaboliten sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger als bei gesunden Probanden, wobei sich die Raten der oralen Clearance der Muttersubstanz aber ähneln. Die Konzentration von freiem (ungebundenem) Pioglitazon bleibt somit unverändert.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Gesamtkonzentration von Pioglitazon im Plasma bleibt unverändert, aber das Verteilungsvolumen nimmt zu. Die intrinsische Clearance ist daher verringert, was zu einer größeren ungebundenen Fraktion von Pioglitazon führt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In toxikologischen Studien traten bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Verabreichung Plasmavolumen-Vergrößerung mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.

Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien (bis zu 2 Jahren) wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert.

Die Bildung bzw. das Vorhandensein von Harnsteinen mit nachfolgender Reizung und Hyperplasie wurde als Grundlage für die beobachtete karzinogene Reaktion bei männlichen Ratten angesehen. Eine 24-monatige mechanistische Studie an männlichen Ratten zeigte, dass die Verabreichung von Pioglitazon zu einer erhöhten Inzidenz von hyperplastischen Veränderungen in der Blase führte. Eine durch Diät herbeigeführte Ansäuerung verringerte die Inzidenz von Tumoren signifikant, beseitigte sie jedoch nicht. Das Vorhandensein von Mikrokristallen verschlimmerte die hyperplastische Reaktion, wurde aber nicht als primäre Ursache für die hyperplastischen Veränderungen angesehen. Eine Relevanz der karzinogenen Befunde, die bei männlichen Ratten auftraten, kann für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monate mit Pioglitazon behandelt wurden, nicht beobachtet.

In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

#### Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Auswirkungen auf die Umwelt werden bei klinischer Anwendung von Pioglitazon nicht erwartet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Carmellose-Calcium  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung, Packungen mit 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 und 196 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Dänemark

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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/1/00/150/022  
EU/1/00/150/023  
EU/1/00/150/024  
EU/1/00/150/029  
EU/1/00/150/030

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13/10/2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31/08/2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll ein Schulungspaket für alle Ärzte, von denen angenommen wird, dass sie Pioglitazon verschreiben/anwenden, zur Verfügung stellen. Vor



Verteilung des Ärzteleitfadens in jedem Mitgliedsstaat stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, zusammen mit einem Kommunikationsplan, mit den nationalen Behörden ab.

- Dieses Schulungspaket hat zum Ziel das Bewusstsein für wichtige bekannt gewordene Risiken von Blasenkrebs und Herzinsuffizienz zu stärken und die allgemeinen Empfehlungen hervorzuheben, die dazu dienen sollen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis patientenindividuell zu optimieren.
- Das Schulungspaket für Ärzte sollte beinhalten: die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Packungsbeilage und einen Ärzteleitfaden.

Der Ärzteleitfaden stellt Folgendes heraus:

- Kriterien für die Auswahl von Patienten, einschließlich, dass Pioglitazon nicht als Ersttherapie angewendet werden soll, und er soll die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung des Behandlungsnutzens betonen.
- Das Risiko für ein Blasenkrebs und entsprechende Risikominimierungs-Empfehlungen.
- Das Risiko von Herzinsuffizienz und entsprechende Risikominimierungs-Empfehlungen.
- Vorsicht bei der Anwendung bei älteren Patienten in Hinblick auf altersbedingte Risiken (insbesondere Blasenkrebs, Frakturen und Herzinsuffizienz).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Actos 15 mg Tabletten

Pioglitazon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 Tabletten  
50 Tabletten  
56 Tabletten  
84 Tabletten  
90 Tabletten  
98 Tabletten  
112 Tabletten  
196 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/150/007 14 Tabletten  
EU/1/00/150/001 28 Tabletten  
EU/1/00/150/016 30 Tabletten  
EU/1/00/150/002 50 Tabletten  
EU/1/00/150/009 56 Tabletten  
EU/1/00/150/017 84 Tabletten  
EU/1/00/150/018 90 Tabletten  
EU/1/00/150/003 98 Tabletten  
EU/1/00/150/025 112 Tabletten  
EU/1/00/150/026 196 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Actos 15 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actos 30 mg Tabletten

Pioglitazon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 Tabletten  
50 Tabletten  
56 Tabletten  
84 Tabletten  
90 Tabletten  
98 Tabletten  
112 Tabletten  
196 Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/150/008	14 Tabletten
EU/1/00/150/004	28 Tabletten
EU/1/00/150/019	30 Tabletten
EU/1/00/150/005	50 Tabletten
EU/1/00/150/010	56 Tabletten
EU/1/00/150/020	84 Tabletten
EU/1/00/150/021	90 Tabletten
EU/1/00/150/006	98 Tabletten
EU/1/00/150/027	112 Tabletten
EU/1/00/150/028	196 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Actos 30 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actos 45 mg Tabletten

Pioglitazon

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 Tabletten  
50 Tabletten  
56 Tabletten  
84 Tabletten  
90 Tabletten  
98 Tabletten  
112 Tabletten  
196 Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
DK-2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/150/011	14 Tabletten
EU/1/00/150/012	28 Tabletten
EU/1/00/150/022	30 Tabletten
EU/1/00/150/013	50 Tabletten
EU/1/00/150/014	56 Tabletten
EU/1/00/150/023	84 Tabletten
EU/1/00/150/024	90 Tabletten
EU/1/00/150/015	98 Tabletten
EU/1/00/150/029	112 Tabletten
EU/1/00/150/030	196 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Actos 45 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Actos 15 mg Tabletten

Pioglitazon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. WEITERE ANGABEN (FÜR KALENDERPACKUNGEN)**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Actos 30 mg Tabletten

Pioglitazon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. WEITERE ANGABEN (FÜR KALENDERPACKUNGEN)**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Actos 45 mg Tabletten

Pioglitazon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. WEITERE ANGABEN (FÜR KALENDERPACKUNGEN)**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Actos 15 mg Tabletten Pioglitazon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Actos und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Actos beachten?
3. Wie ist Actos einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Actos aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Actos und wofür wird es angewendet?

Actos enthält Pioglitazon. Es ist ein Antidiabetikum, das zur Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2 (nicht insulinpflichtig) bei Erwachsenen angewendet wird, wenn Metformin nicht geeignet ist oder nur unzureichend gewirkt hat. Diese Diabetesform tritt gewöhnlich erst im Erwachsenenalter auf.

Wenn Sie an Typ-2-Diabetes erkrankt sind, unterstützt Actos die Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels, indem es eine bessere Verwertung des körpereigenen Insulins herbeiführt. Ihr Arzt wird, 3 bis 6 Monate nachdem Sie mit der Einnahme begonnen haben, überprüfen, ob Actos wirkt.

Actos kann bei Patienten, die kein Metformin einnehmen können und bei denen eine Behandlung mit Diät und Bewegung nicht zur Blutzuckerkontrolle ausgereicht hat, allein angewendet werden oder kann andere Therapien (wie Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin), die nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle geführt haben, ergänzen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Actos beachten?

**Actos darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Pioglitazon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer Herzinsuffizienz leiden oder in der Vergangenheit an Herzinsuffizienz gelitten haben.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie an diabetischer Ketoazidose (einer Komplikation des Diabetes, die raschen Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen verursacht) gelitten haben.
- wenn Sie Blasenkrebs haben oder jemals gehabt haben.
- wenn Sie Blut im Urin haben und Ihr Arzt das nicht untersucht hat.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Actos einnehmen (siehe auch Abschnitt 4)

- wenn sich Wasser in Ihrem Körper ansammelt (Flüssigkeitsretention) oder Sie Probleme mit Herzinsuffizienz haben, insbesondere wenn Sie älter als 75 Jahre sind. Wenn Sie entzündungshemmende Arzneimittel einnehmen, die ebenso Flüssigkeitsretention und Schwellungen verursachen können, müssen Sie auch dies Ihrem Arzt mitteilen.
- wenn Sie an einer bestimmten diabetischen Augenerkrankung leiden, die als Makulaödem bezeichnet wird (Schwellung des Augenhintergrundes).
- wenn Sie an Eierstockzysten leiden (polyzystisches Ovarialsyndrom). Die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden, wenn Sie Actos einnehmen, kann durch das Wiedereinsetzen des Eisprungs erhöht sein. Falls dies auf Sie zutrifft, verwenden Sie geeignete Verhütungsmethoden, um die Möglichkeit einer ungeplanten Schwangerschaft zu vermeiden.
- wenn Sie Leber- oder Herzprobleme haben. Bevor Sie mit der Einnahme von Actos beginnen, wird Ihre Leberfunktion durch eine Blutuntersuchung überprüft. Diese Untersuchung kann in Abständen wiederholt werden. Bei einigen Patienten mit langjährigem Typ-2 Diabetes mellitus und einer Herzerkrankung oder früherem Schlaganfall, die mit Actos und Insulin behandelt wurden, entwickelte sich eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie sobald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Herzinsuffizienz bei sich feststellen, wie z.B. ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder rasche Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme).

Wenn Sie Actos zusammen mit anderen Antidiabetika einnehmen, ist es wahrscheinlicher, dass Ihr Blutzuckerwert unter das normale Niveau fällt (Hypoglykämie).

Es kann zu einer Verminderung der Anzahl Ihrer Blutkörperchen (Anämie) kommen.

### **Knochenbrüche**

Bei Patienten (insbesondere Frauen), die Pioglitazon einnahmen, zeigte sich eine erhöhte Anzahl von Knochenbrüchen. Ihr Arzt wird dies bei der Behandlung Ihres Diabetes berücksichtigen.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

### **Einnahme von Actos zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Normalerweise können Sie unter der Behandlung mit Actos die Einnahme anderer Arzneimittel fortführen.

Dennoch ist es bei einigen Arzneimitteln besonders wahrscheinlich, dass Sie den Zuckergehalt Ihres Blutes beeinflussen:

- Gemfibrozil (zur Cholesterinsenkung)
- Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen)

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen. Ihr Blutzuckerwert wird kontrolliert und Ihre Dosis für Actos muss möglicherweise angepasst werden.

### **Einnahme von Actos zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können Ihre Tabletten unabhängig von oder zu einer Mahlzeit einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten zusammen mit einem Glas Wasser.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit,

- wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- wenn Sie stillen oder beabsichtigen Ihr Baby zu stillen.

Ihr Arzt wird Ihnen raten, dieses Arzneimittel nicht weiter einzunehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel wird Ihre Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigen. Seien Sie dennoch vorsichtig, falls bei Ihnen Sehstörungen auftreten.

### **Actos enthält Lactose-Monohydrat**

Bitte nehmen Sie Actos daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Actos einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Tablette mit 15 mg Pioglitazon. Falls erforderlich, wird Ihr Arzt Sie anweisen, eine andere Dosis einzunehmen. Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Actos nicht ausreichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie Actos in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einnehmen (wie beispielsweise Insulin, Chlorpropamid, Glibenclamid, Gliclazid, Tolbutamid), wird Ihr Arzt Ihnen mitteilen, ob Sie die Dosis Ihrer Arzneimittel reduzieren müssen.

Ihr Arzt wird Sie bitten, unter der Behandlung mit Actos in regelmäßigen Abständen Blutuntersuchungen durchführen zu lassen. Dies dient zur Kontrolle einer normalen Leberfunktion.

Wenn Sie eine spezielle Diät für Diabetes befolgen, führen Sie diese unter Behandlung mit Actos fort.

Kontrollieren Sie Ihr Gewicht in regelmäßigen Abständen; falls Ihr Gewicht zunimmt, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Actos eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben oder wenn ein anderer oder ein Kind Ihr Arzneimittel eingenommen hat, müssen Sie sich umgehend mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen. Ihr Blutzuckerwert könnte unter das normale Niveau fallen und kann durch die Einnahme von Zucker erhöht werden. Es wird empfohlen, dass Sie Würfelzucker, Süßigkeiten, Kekse oder zuckerhaltigen Fruchtsaft mit sich führen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Actos vergessen haben**

Nehmen Sie Actos täglich - entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes - ein. Wenn Sie aber dennoch einmal eine Dosis vergessen haben sollten, nehmen Sie die nächste Dosis einfach wie gewohnt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Actos abbrechen**

Actos sollte jeden Tag eingenommen werden, um richtig zu wirken. Falls Sie die Einnahme von Actos beenden, könnte Ihr Blutzuckerwert ansteigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie diese Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.



Insbesondere sind die folgenden ernstesten Nebenwirkungen bei Patienten aufgetreten:

Herzinsuffizienz ist häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten) bei Patienten unter Behandlung mit Actos in Kombination mit Insulin aufgetreten. Symptome sind ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder rasche Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme). Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, insbesondere wenn Sie über 65 Jahre alt sind, konsultieren Sie sofort einen Arzt.

Blasenkrebs ist gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Actos aufgetreten. Anzeichen und Symptome umfassen Blut im Urin, Schmerzen beim Harnlassen oder plötzlichen Harndrang. Wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Symptome beobachten, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Lokale Schwellungen (Ödeme) sind ebenfalls sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Actos in Kombination mit Insulin aufgetreten. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Knochenbrüche wurden häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patientinnen unter Behandlung mit Actos berichtet. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Verschwommenes Sehen aufgrund einer Schwellung (oder Flüssigkeitsansammlung) im Augenhintergrund (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ist ebenfalls bei Patienten unter Behandlung mit Actos berichtet worden. Wenn dieses Symptom erstmals bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt. Wenn Sie bereits an verschwommenem Sehen leiden und die Beschwerden sich verschlimmern, sprechen Sie ebenfalls so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Allergische Reaktionen (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Actos berichtet. Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion mit Blasenbildung auf der Haut (Nesselsucht) und Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder im Hals auftritt, die Atem- oder Schluckbeschwerden verursachen kann, nehmen Sie das Arzneimittel nicht weiter ein und sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Andere Nebenwirkungen, die bei einigen Patienten unter Behandlung mit Actos auftraten, sind:

häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Atemwegsinfektion
- Sehstörungen
- Gewichtszunahme
- Taubheitsgefühl

gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)
- Schlaflosigkeit (Insomnie)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Erhöhung der Leberenzymwerte
- allergische Reaktionen

Andere Nebenwirkungen, die bei einigen Patienten auftraten, die Actos in Kombination mit anderen Antidiabetika eingenommen haben, sind:

sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderter Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)

häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerz
- Benommenheit
- Gelenkschmerzen
- Impotenz
- Rückenschmerzen
- Kurzatmigkeit
- geringfügige Abnahme der Anzahl roter Blutkörperchen
- Flatulenz

gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Zucker im Harn, Eiweiß im Harn
- erhöhte Enzymwerte
- Schwindel (Vertigo)
- Schwitzen
- Müdigkeit
- vermehrter Appetit

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Actos aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Actos enthält**

- Der Wirkstoff von Actos ist Pioglitazon. Eine Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, Hyprolose, Carmellose-Calcium und Magnesiumstearat. Siehe Abschnitt 2 „Actos enthält Lactose-Monohydrat“.

### **Wie Actos aussieht und Inhalt der Packung**

Actos Tabletten sind weiße bis cremefarbene, runde, gewölbte Tabletten mit der Markierung ‘15’ auf einer Seite und der Aufschrift ‘ACTOS’ auf der anderen Seite. Die Tabletten stehen in Blisterpackungen in Packungen mit je 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 oder 196 Tabletten zur Verfügung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, DK-2630 Taastrup, Dänemark.

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### **Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

### **България**

Такеда България

Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### **Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

### **Malta**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

### **Deutschland**

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

medinfo@takeda.de

### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

### **Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +3726817280

### **Norge**

Takeda Nycomed AS

Tlf: +47 6676 3030

infonorge@takeda.com

### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H

Tel: +43(0)800 20 80 50

### **España**

Lilly S.A.

Tel: + 34 (91) 663 50 00

### **Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

### **France**

Takeda France

Tél: +33 1 46 25 16 16

### **Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 6600

### **Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o

Tel: +385 1 377 88 96

### **România**

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 4023000

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
vistor@vistor.is

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

**Κόπος**

Takeda Pharma A/S  
Τηλ: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 6 7 364 000

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@takeda.com

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Actos 30 mg Tabletten Pioglitazon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Actos und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Actos beachten?
3. Wie ist Actos einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Actos aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Actos und wofür wird es angewendet?

Actos enthält Pioglitazon. Es ist ein Antidiabetikum, das zur Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2 (nicht insulinpflichtig) bei Erwachsenen angewendet wird, wenn Metformin nicht geeignet ist oder nur unzureichend gewirkt hat. Diese Diabetesform tritt gewöhnlich erst im Erwachsenenalter auf.

Wenn Sie an Typ-2-Diabetes erkrankt sind, unterstützt Actos die Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels, indem es eine bessere Verwertung des körpereigenen Insulins herbeiführt. Ihr Arzt wird, 3 bis 6 Monate nachdem Sie mit der Einnahme begonnen haben, überprüfen, ob Actos wirkt.

Actos kann bei Patienten, die kein Metformin einnehmen können und bei denen eine Behandlung mit Diät und Bewegung nicht zur Blutzuckerkontrolle ausgereicht hat, allein angewendet werden oder kann andere Therapien (wie Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin), die nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle geführt haben, ergänzen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Actos beachten?

**Actos darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Pioglitazon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer Herzinsuffizienz leiden oder in der Vergangenheit an Herzinsuffizienz gelitten haben.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie an diabetischer Ketoazidose (einer Komplikation des Diabetes, die raschen Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen verursacht) gelitten haben.
- wenn Sie Blasenkrebs haben oder jemals gehabt haben.
- wenn Sie Blut im Urin haben und Ihr Arzt das nicht untersucht hat.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Actos einnehmen (siehe auch Abschnitt 4)

- wenn sich Wasser in Ihrem Körper ansammelt (Flüssigkeitsretention) oder Sie Probleme mit Herzinsuffizienz haben, insbesondere wenn Sie älter als 75 Jahre sind. Wenn Sie entzündungshemmende Arzneimittel einnehmen, die ebenso Flüssigkeitsretention und Schwellungen verursachen können, müssen Sie auch dies Ihrem Arzt mitteilen.
- wenn Sie an einer bestimmten diabetischen Augenerkrankung leiden, die als Makulaödem bezeichnet wird (Schwellung des Augenhintergrundes).
- wenn Sie an Eierstockzysten leiden (polyzystisches Ovarialsyndrom). Die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden, wenn Sie Actos einnehmen, kann durch das Wiedereinsetzen des Eisprungs erhöht sein. Falls dies auf Sie zutrifft, verwenden Sie geeignete Verhütungsmethoden, um die Möglichkeit einer ungeplanten Schwangerschaft zu vermeiden.
- wenn Sie Leber- oder Herzprobleme haben. Bevor Sie mit der Einnahme von Actos beginnen, wird Ihre Leberfunktion durch eine Blutuntersuchung überprüft. Diese Untersuchung kann in Abständen wiederholt werden. Bei einigen Patienten mit langjährigem Typ-2 Diabetes mellitus und einer Herzerkrankung oder früherem Schlaganfall, die mit Actos und Insulin behandelt wurden, entwickelte sich eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Herzinsuffizienz bei sich feststellen, wie z.B. ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder rasche Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme).

Wenn Sie Actos zusammen mit anderen Antidiabetika einnehmen, ist es wahrscheinlicher, dass Ihr Blutzuckerwert unter das normale Niveau fällt (Hypoglykämie).

Es kann zu einer Verminderung der Anzahl Ihrer Blutkörperchen (Anämie) kommen.

### **Knochenbrüche**

Bei Patienten (insbesondere Frauen), die Pioglitazon einnahmen, zeigte sich eine erhöhte Anzahl von Knochenbrüchen. Ihr Arzt wird dies bei der Behandlung Ihres Diabetes berücksichtigen.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

### **Einnahme von Actos zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Normalerweise können Sie unter der Behandlung mit Actos die Einnahme anderer Arzneimittel fortführen.

Dennoch ist es bei einigen Arzneimitteln besonders wahrscheinlich, dass Sie den Zuckergehalt Ihres Blutes beeinflussen:

- Gemfibrozil (zur Cholesterinsenkung)
- Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen)

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen. Ihr Blutzuckerwert wird kontrolliert und Ihre Dosis für Actos muss möglicherweise angepasst werden.

### **Einnahme von Actos zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können Ihre Tabletten unabhängig von oder zu einer Mahlzeit einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten zusammen mit einem Glas Wasser.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit,

- wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- wenn Sie stillen oder beabsichtigen Ihr Baby zu stillen.

Ihr Arzt wird Ihnen raten, dieses Arzneimittel nicht weiter einzunehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel wird Ihre Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigen. Seien Sie dennoch vorsichtig, falls bei Ihnen Sehstörungen auftreten.

### **Actos enthält Lactose-Monohydrat**

Bitte nehmen Sie Actos daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Actos einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Tablette mit 30 mg Pioglitazon. Falls erforderlich, wird Ihr Arzt Sie anweisen, eine andere Dosis einzunehmen.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Actos nicht ausreichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie Actos in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einnehmen (wie beispielsweise Insulin, Chlorpropamid, Glibenclamid, Gliclazid, Tolbutamid), wird Ihr Arzt Ihnen mitteilen, ob Sie die Dosis Ihrer Arzneimittel reduzieren müssen.

Ihr Arzt wird Sie bitten, unter der Behandlung mit Actos in regelmäßigen Abständen Blutuntersuchungen durchführen zu lassen. Dies dient zur Kontrolle einer normalen Leberfunktion.

Wenn Sie eine spezielle Diät für Diabetes befolgen, führen Sie diese unter Behandlung mit Actos fort.

Kontrollieren Sie Ihr Gewicht in regelmäßigen Abständen; falls Ihr Gewicht zunimmt, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Actos eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben oder wenn ein anderer oder ein Kind Ihr Arzneimittel eingenommen hat, müssen Sie sich umgehend mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen. Ihr Blutzuckerwert könnte unter das normale Niveau fallen und kann durch die Einnahme von Zucker erhöht werden. Es wird empfohlen, dass Sie Würfelzucker, Süßigkeiten, Kekse oder zuckerhaltigen Fruchtsaft mit sich führen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Actos vergessen haben**

Nehmen Sie Actos täglich - entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes - ein. Wenn Sie aber dennoch einmal eine Dosis vergessen haben sollten, nehmen Sie die nächste Dosis einfach wie gewohnt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Actos abbrechen**

Actos sollte jeden Tag eingenommen werden, um richtig zu wirken. Falls Sie die Einnahme von Actos beenden, könnte Ihr Blutzuckerwert ansteigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie diese Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Insbesondere sind die folgenden ernstesten Nebenwirkungen bei Patienten aufgetreten:

Herzinsuffizienz ist häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Actos in Kombination mit Insulin aufgetreten. Symptome sind ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder rasche Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme). Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, insbesondere wenn Sie über 65 Jahre alt sind, konsultieren Sie sofort einen Arzt.

Blasenkrebs ist gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Actos aufgetreten. Anzeichen und Symptome umfassen Blut im Urin, Schmerzen beim Harnlassen oder plötzlichen Harndrang. Wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Symptome beobachten, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Lokale Schwellungen (Ödeme) sind ebenfalls sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Actos in Kombination mit Insulin aufgetreten. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Knochenbrüche wurden häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patientinnen unter Behandlung mit Actos berichtet. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Verschwommenes Sehen aufgrund einer Schwellung (oder Flüssigkeitsansammlung) im Augenhintergrund (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ist ebenfalls bei Patienten unter Behandlung mit Actos berichtet worden. Wenn dieses Symptom erstmals bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt. Wenn Sie bereits an verschwommenem Sehen leiden und die Beschwerden sich verschlimmern, sprechen Sie ebenfalls so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Allergische Reaktionen (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Actos berichtet. Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion mit Blasenbildung auf der Haut (Nesselsucht) und Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder im Hals auftritt, die Atem- oder Schluckbeschwerden verursachen kann, nehmen Sie das Arzneimittel nicht weiter ein und sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Andere Nebenwirkungen, die bei einigen Patienten unter Behandlung mit Actos auftraten, sind:

häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Atemwegsinfektion
- Sehstörungen
- Gewichtszunahme
- Taubheitsgefühl

gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)
- Schlaflosigkeit (Insomnie)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Erhöhung der Leberenzymwerte
- allergische Reaktionen

Andere Nebenwirkungen, die bei einigen Patienten auftraten, die Actos in Kombination mit anderen Antidiabetika eingenommen haben, sind:

sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderter Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)



häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerz
- Benommenheit
- Gelenkschmerzen
- Impotenz
- Rückenschmerzen
- Kurzatmigkeit
- geringfügige Abnahme der Anzahl roter Blutkörperchen
- Flatulenz

gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Zucker im Harn, Eiweiß im Harn
- erhöhte Enzymwerte
- Schwindel (Vertigo)
- Schwitzen
- Müdigkeit
- vermehrter Appetit

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Actos aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Actos enthält**

- Der Wirkstoff von Actos ist Pioglitazon. Eine Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, Hyprolose, Carmellose-Calcium und Magnesiumstearat. Siehe Abschnitt 2 „Actos enthält Lactose-Monohydrat“.

### **Wie Actos aussieht und Inhalt der Packung**

Actos Tabletten sind weiße bis cremefarbene, runde, flache Tabletten mit der Markierung ‘30’ auf einer Seite und der Aufschrift ‘ACTOS’ auf der anderen Seite. Die Tabletten stehen in Blisterpackungen in Packungen mit je 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 oder 196 Tabletten zur Verfügung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, DK-2630 Taastrup, Dänemark.

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### **Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

### **България**

Такеда България

Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### **Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

### **Malta**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

### **Deutschland**

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

medinfo@takeda.de

### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

### **Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +3726817280

### **Norge**

Takeda Nycomed AS

Tlf: +47 6676 3030

infor norge@takeda.com

### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H

Tel: +43(0)800 20 80 50

### **España**

Lilly S.A.

Tel: + 34 (91) 663 50 00

### **Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

### **France**

Takeda France

Tél: +33 1 46 25 16 16

### **Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 6600

### **Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o

Tel: +385 1 377 88 96

### **România**

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 4023000

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
vistor@vistor.is

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

**Κόπος**

Takeda Pharma A/S  
Τηλ: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 6 7 364 000

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@takeda.com

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Actos 45 mg Tabletten Pioglitazon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Actos und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Actos beachten?
3. Wie ist Actos einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Actos aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Actos und wofür wird es angewendet?

Actos enthält Pioglitazon. Es ist ein Antidiabetikum, das zur Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2 (nicht insulinpflichtig) bei Erwachsenen angewendet wird, wenn Metformin nicht geeignet ist oder nur unzureichend gewirkt hat. Diese Diabetesform tritt gewöhnlich erst im Erwachsenenalter auf.

Wenn Sie an Typ-2-Diabetes erkrankt sind, unterstützt Actos die Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels, indem es eine bessere Verwertung des körpereigenen Insulins herbeiführt. Ihr Arzt wird, 3 bis 6 Monate nachdem Sie mit der Einnahme begonnen haben, überprüfen, ob Actos wirkt.

Actos kann bei Patienten, die kein Metformin einnehmen können und bei denen eine Behandlung mit Diät und Bewegung nicht zur Blutzuckerkontrolle ausgereicht hat, allein angewendet werden oder kann andere Therapien (wie Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin), die nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle geführt haben, ergänzen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Actos beachten?

**Actos darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Pioglitazon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer Herzinsuffizienz leiden oder in der Vergangenheit an Herzinsuffizienz gelitten haben.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie an diabetischer Ketoazidose (einer Komplikation des Diabetes, die raschen Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen verursacht) gelitten haben.
- wenn Sie Blasenkrebs haben oder jemals gehabt haben.
- wenn Sie Blut im Urin haben und Ihr Arzt das nicht untersucht hat.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Actos einnehmen (siehe auch Abschnitt 4)

- wenn sich Wasser in Ihrem Körper ansammelt (Flüssigkeitsretention) oder Sie Probleme mit Herzinsuffizienz haben, insbesondere wenn Sie älter als 75 Jahre sind. Wenn Sie entzündungshemmende Arzneimittel einnehmen, die ebenso Flüssigkeitsretention und Schwellungen verursachen können, müssen Sie auch dies Ihrem Arzt mitteilen.
- wenn Sie an einer bestimmten diabetischen Augenerkrankung leiden, die als Makulaödem bezeichnet wird (Schwellung des Augenhintergrundes).
- wenn Sie an Eierstockzysten leiden (polyzystisches Ovarialsyndrom). Die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden, wenn Sie Actos einnehmen, kann durch das Wiedereinsetzen des Eisprungs erhöht sein. Falls dies auf Sie zutrifft, verwenden Sie geeignete Verhütungsmethoden, um die Möglichkeit einer ungeplanten Schwangerschaft zu vermeiden.
- wenn Sie Leber- oder Herzprobleme haben. Bevor Sie mit der Einnahme von Actos beginnen, wird Ihre Leberfunktion durch eine Blutuntersuchung überprüft. Diese Untersuchung kann in Abständen wiederholt werden. Bei einigen Patienten mit langjährigem Typ-2 Diabetes mellitus und einer Herzerkrankung oder früherem Schlaganfall, die mit Actos und Insulin behandelt wurden, entwickelte sich eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Herzinsuffizienz bei sich feststellen, wie z. B. ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder rasche Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme).

Wenn Sie Actos zusammen mit anderen Antidiabetika einnehmen, ist es wahrscheinlicher, dass Ihr Blutzuckerwert unter das normale Niveau fällt (Hypoglykämie).

Es kann zu einer Verminderung der Anzahl Ihrer Blutkörperchen (Anämie) kommen.

### **Knochenbrüche**

Bei Patienten (insbesondere Frauen), die Pioglitazon einnahmen, zeigte sich eine erhöhte Anzahl von Knochenbrüchen. Ihr Arzt wird dies bei der Behandlung Ihres Diabetes berücksichtigen.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

### **Einnahme von Actos zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Normalerweise können Sie unter der Behandlung mit Actos die Einnahme anderer Arzneimittel fortführen.

Dennoch ist es bei einigen Arzneimitteln besonders wahrscheinlich, dass Sie den Zuckergehalt Ihres Blutes beeinflussen:

- Gemfibrozil (zur Cholesterinsenkung)
- Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen)

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen. Ihr Blutzuckerwert wird kontrolliert und Ihre Dosis für Actos muss möglicherweise angepasst werden.

### **Einnahme von Actos zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können Ihre Tabletten unabhängig von oder zu einer Mahlzeit einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten zusammen mit einem Glas Wasser.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit,

- wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- wenn Sie stillen oder beabsichtigen Ihr Baby zu stillen.

Ihr Arzt wird Ihnen raten, dieses Arzneimittel nicht weiter einzunehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel wird Ihre Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigen. Seien Sie dennoch vorsichtig, falls bei Ihnen Sehstörungen auftreten.

### **Actos enthält Lactose-Monohydrat**

Bitte nehmen Sie Actos daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Actos einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Tablette mit 45 mg Pioglitazon. Falls erforderlich, wird Ihr Arzt Sie anweisen, eine andere Dosis einzunehmen. Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Actos nicht ausreichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie Actos in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einnehmen (wie beispielsweise Insulin, Chlorpropamid, Glibenclamid, Gliclazid, Tolbutamid), wird Ihr Arzt Ihnen mitteilen, ob Sie die Dosis Ihrer Arzneimittel reduzieren müssen.

Ihr Arzt wird Sie bitten, unter der Behandlung mit Actos in regelmäßigen Abständen Blutuntersuchungen durchführen zu lassen. Dies dient zur Kontrolle einer normalen Leberfunktion.

Wenn Sie eine spezielle Diät für Diabetes befolgen, führen Sie diese unter Behandlung mit Actos fort.

Kontrollieren Sie Ihr Gewicht in regelmäßigen Abständen; falls Ihr Gewicht zunimmt, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Actos eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben oder wenn ein anderer oder ein Kind Ihr Arzneimittel eingenommen hat, müssen Sie sich umgehend mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen. Ihr Blutzuckerwert könnte unter das normale Niveau fallen und kann durch die Einnahme von Zucker erhöht werden. Es wird empfohlen, dass Sie Würfelzucker, Süßigkeiten, Kekse oder zuckerhaltigen Fruchtsaft mit sich führen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Actos vergessen haben**

Nehmen Sie Actos täglich - entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes - ein. Wenn Sie aber dennoch einmal eine Dosis vergessen haben sollten, nehmen Sie die nächste Dosis einfach wie gewohnt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Actos abbrechen**

Actos sollte jeden Tag eingenommen werden, um richtig zu wirken. Falls Sie die Einnahme von Actos beenden, könnte Ihr Blutzuckerwert ansteigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie diese Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Insbesondere sind die folgenden ernstesten Nebenwirkungen bei Patienten aufgetreten:

Herzinsuffizienz ist häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Actos in Kombination mit Insulin aufgetreten. Symptome sind ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder rasche Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme). Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, insbesondere wenn Sie über 65 Jahre alt sind, konsultieren Sie sofort einen Arzt.

Blasenkrebs ist gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Actos aufgetreten. Anzeichen und Symptome umfassen Blut im Urin, Schmerzen beim Harnlassen oder plötzlichen Harndrang. Wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Symptome beobachten, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Lokale Schwellungen (Ödeme) sind ebenfalls sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patienten unter Behandlung mit Actos in Kombination mit Insulin aufgetreten. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Knochenbrüche wurden häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Patientinnen unter Behandlung mit Actos berichtet. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Verschwommenes Sehen aufgrund einer Schwellung (oder Flüssigkeitsansammlung) im Augenhintergrund (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ist ebenfalls bei Patienten unter Behandlung mit Actos berichtet worden. Wenn dieses Symptom erstmals bei Ihnen auftritt, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt. Wenn Sie bereits an verschwommenem Sehen leiden und die Beschwerden sich verschlimmern, sprechen Sie ebenfalls so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Allergische Reaktionen (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Actos berichtet. Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion mit Blasenbildung auf der Haut (Nesselsucht) und Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder im Hals auftritt, die Atem- oder Schluckbeschwerden verursachen kann, nehmen Sie das Arzneimittel nicht weiter ein und sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Andere Nebenwirkungen, die bei einigen Patienten unter Behandlung mit Actos auftraten, sind:

häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Atemwegsinfektion
- Sehstörungen
- Gewichtszunahme
- Taubheitsgefühl

gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)
- Schlaflosigkeit (Insomnie)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Erhöhung der Leberenzymwerte
- allergische Reaktionen

Andere Nebenwirkungen, die bei einigen Patienten auftraten, die Actos in Kombination mit anderen Antidiabetika eingenommen haben, sind:

sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderter Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)

häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerz
- Benommenheit
- Gelenkschmerzen
- Impotenz
- Rückenschmerzen
- Kurzatmigkeit
- geringfügige Abnahme der Anzahl roter Blutkörperchen
- Flatulenz

gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Zucker im Harn, Eiweiß im Harn
- erhöhte Enzymwerte
- Schwindel (Vertigo)
- Schwitzen
- Müdigkeit
- vermehrter Appetit

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Actos aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei..

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Actos enthält**

- Der Wirkstoff von Actos ist Pioglitazon. Eine Tablette enthält 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, Hyprolose, Carmellose-Calcium und Magnesiumstearat. Siehe Abschnitt 2 „Actos enthält Lactose-Monohydrat“.

### **Wie Actos aussieht und Inhalt der Packung**

Actos Tabletten sind weiße bis cremefarbene, runde, flache Tabletten mit der Markierung ‘45’ auf einer Seite und der Aufschrift ‘ACTOS’ auf der anderen Seite. Die Tabletten stehen in Blisterpackungen in Packungen mit je 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 oder 196 Tabletten zur Verfügung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.



## Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, DK-2630 Taastrup, Dänemark.

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

### България

Такеда България

Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

### Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

### Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

### Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

### Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

medinfo@takeda.de

### Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

### Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +3726817280

### Norge

Takeda Nycomed AS

Tlf: +47 6676 3030

infor norge@takeda.com

### Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

### Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H

Tel: +43(0)800 20 80 50

### España

Lilly S.A.

Tel: + 34 (91) 663 50 00

### Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

### France

Takeda France

Tél: +33 1 46 25 16 16

### Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 6600

### Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o

Tel: +385 1 377 88 96

### România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 4023000

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
vistor@vistor.is

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

**Κόπος**

Takeda Pharma A/S  
Τηλ: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 6 7 364 000

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@takeda.com

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.