Paglitaz 15 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 88,83 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis fast weiße, runde Tabletten mit Facetträndern und der Prägung „15“ auf einer Seite (Durchmesser 7,0 mm).

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_{1c}). 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).

Patienten mit eingeschränkter 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.

Patienten mit eingeschränkter 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 Pioglitazon 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 nichtstereoidalen 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 12.506 Patienten, 0,15%) als in den Kontrollgruppen (7 Fälle von 10.212 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, die über den längsten Zeitraum und mit der höchsten kumulativen Dosierung behandelt wurden, zu. 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 bis 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 bis 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 Makulaödemen 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).
Paglitaz Tabletten enthalten Lactose 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 2C8Inhibitor) 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 Föten 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

Pioglitazon 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

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 Organsystemklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als:

– sehr häufig (≥1/10)
– häufig (≥1/100 bis <1/10)
– gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
– selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
– sehr selten (<1/10.000)
– nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Auftreten und Schweregrad angegeben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkung	***Häufigkeit der Nebenwirkung von Pioglitazon nach Therapieschema***				
	Monotherapie	***Kombination***			
		mit Metformin	***mit Sulfonylharnstoff***	***mit Metformin und Sulfonylharnstoff***	***mit Insulin***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der oberen Atemwege	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Bronchitis					häufig
Sinusitis	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Anämie		häufig			
Erkrankungen des Immunsystems					
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen[1]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Hypoglykämie			gelegentlich	sehr häufig	häufig
vermehrter Appetit			gelegentlich		
Erkrankungen des Nervensystems					
Hypästhesie	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Kopfschmerzen		häufig	gelegentlich		
Benommenheit			häufig		
Schlaflosigkeit	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
Augenerkrankungen					
Sehstörungen[2]	häufig	häufig	gelegentlich		
Makulaödem[3]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Schwindel			gelegentlich		
Herzerkrankungen					
Herzinsuffizienz[4]					häufig
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Blasenkrebs	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Atemnot					häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Flatulenz		gelegentlich	häufig		
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Schwitzen			gelegentlich		
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Knochenbrüche[5]	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Arthralgie		häufig		häufig	häufig
Rückenschmerzen					häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Hämaturie		häufig			

Glykosurie			gelegentlich		
Proteinurie			gelegentlich		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
erektile Dysfunktion		häufig			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Ödeme					sehr häufig
Müdigkeit			gelegentlich		
Untersuchungen					
Gewichtszunahme[6]	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig
Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut				häufig	
erhöhte Laktatdehydrogenasewerte			gelegentlich		
Anstieg der Alanin-aminotransferase[7]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

1 Nach der Markteinführung wurden bei mit Pioglitazon behandelten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen beinhalten Anaphylaxie, Angioödeme und Urtikaria.

2 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 Brechungsindexes der Linse, wie sie auch bei anderen hypoglykämischen Wirkstoffen beobachtet wird.

3 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) betrugen 2 – 5%. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.

4 In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Plazebo-, 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 ≥ 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 ≥ 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.

5 Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahre 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 Jahre 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).

6 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.

7 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

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.

Maßnahmen

Bei einer Überdosierung sind symptomatische und allgemein unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor-γ (PPAR-γ)) 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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} ≥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-Triglyceride 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 GesamtplasmaTriglyceride 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 auch die postprandial erhöhten Triglyceridspiegel, 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 signigikant stärker ausgeprägt
In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5.238 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 Pioglitazon 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.

Eingeschränkte 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.

Eingeschränkte 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

Lactose-Monohydrat
Hyprolose (E463)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit Blisterpackungen (OPA/Al/PVC-Al-Folie): 14, 28, 30, 56, 60, 90 und 98 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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. Zulassungsnummer

EU/1/11/721/001-007

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. März 2012.

10. Stand der Information

Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.