

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paglitaz 15 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 15 mg pioglitazon (in de vorm van het hydrochloridezout).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Iedere tablet bevat 88,83 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte ronde tabletten met afgeronde kanten en een merkteken "15" op één zijde van de tablet (diameter 7,0 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pioglitazon is geïndiceerd als tweede- of derdelijnsbehandeling van type 2 diabetes mellitus zoals hieronder beschreven:

als **monotherapie**

- bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks een dieet en lichaamsbeweging, en voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie.

als **dubbele orale therapie** in combinatie met

- metformine, bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks monotherapie met metformine in een maximaal verdraagbare dosis;
- een sulfonylureumderivaat, alleen bij volwassen patiënten die intolerantie vertonen voor metformine of voor wie metformine gecontraïndiceerd is, met onvoldoende glykemische controle ondanks monotherapie met een sulfonylureumderivaat in een maximaal verdraagbare dosis.

als **drievoudige orale therapie** in combinatie met

- metformine en een sulfonylureumderivaat, bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks dubbele orale therapie.
- Pioglitazon is eveneens geïndiceerd voor gebruik in combinatie met insuline bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus met onvoldoende glykemische controle tijdens insulinebehandeling voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intoleranties (zie rubriek 4.4).

Na start van de behandeling met pioglitazon moet de werkzaamheid ervan (bijvoorbeeld reductie in HbA1c) binnen 3 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Bij patiënten die onvoldoende reageren moet de behandeling worden gestaakt. Vanwege de mogelijke risico's bij langdurig gebruik moet de voorschrijver tijdens regelmatige vervolgafspraken opnieuw vaststellen of de patiënt nog baat heeft bij

de behandeling met pioglitazon (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met pioglitazon kan worden gestart met een dosis van 15 mg of 30 mg eenmaal per dag. De dosis kan stapsgewijs worden verhoogd tot eenmaal per dag 45 mg.

In combinatie met insuline kan de huidige insulinedosis worden voortgezet bij aanvang van de behandeling met pioglitazon. Bij een melding van de patiënt over hypoglykemie moet de insulinedosis worden verlaagd.

Speciale patiëntenpopulaties

Oudere patiënten

Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Artsen moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk verhogen, vooral wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline (zie rubriek 4.4 Vochtretentie en hartfalen).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (creatinineklaring > 4 ml/min) (zie rubriek 5.2). Er is geen informatie beschikbaar m.b.t. dialysepatiënten, daarom dient pioglitazon bij deze patiënten niet te worden gebruikt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Pioglitazon dient niet te worden gebruikt bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pioglitaz bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Pioglitazon tabletten worden eenmaal daags oraal, met of zonder voedsel, ingenomen. Tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Pioglitazon is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV)
- verminderde leverfunctie
- diabetische ketoacidose
- actieve blaaskanker of een voorgeschiedenis van blaaskanker
- niet-onderzochte, macroscopische hematurie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vochtretentie en hartfalen

Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Wanneer patiënten behandeld worden die minstens één risicofactor hebben voor de ontwikkeling van congestief hartfalen (bijvoorbeeld een eerder hartinfarct of symptomatisch coronair lijden of bij ouderen), zouden artsen moeten beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk opvoeren. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename of oedeem, zeker patiënten met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen gerapporteerd van hartfalen bij gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem, wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline. Aangezien insuline en pioglitazon beide zijn geassocieerd met vochtretentie, kan gelijktijdige toediening het risico op oedeem vergroten. Postmarketinggevallen van perifeer oedeem en hartfalen werden eveneens gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig pioglitazon en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen gebruikten, met inbegrip van selectieve COX-2-remmers. Pioglitazon dient te worden gestaakt als er verslechtering in de cardiale status optreedt.

Een onderzoek naar de cardiovasculaire gevolgen bij pioglitazon werd uitgevoerd bij patiënten jonger dan 75 jaar met type 2 diabetes mellitus en een bestaande ernstige macrovasculaire aandoening. Pioglitazon of placebo werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica en cardiovasculaire therapie gedurende maximaal 3,5 jaar. Deze studie liet een toename zien van de meldingen van hartfalen, hoewel dit niet leidde tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek.

Ouderen

Gebruik in combinatie met insuline moet bij ouderen met voorzichtigheid worden overwogen vanwege een verhoogd risico op ernstig hartfalen.

Met het oog op leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, breuken en hartfalen) moet de balans van voordelen en risico's zorgvuldig worden overwogen, zowel vóór als tijdens de behandeling bij ouderen.

Blaaskanker

In een meta-analyse van gecontroleerde klinische studies met pioglitazon werd blaaskanker vaker gerapporteerd in de pioglitazongroep (19 gevallen onder 12506 patiënten, 0,15%) dan in de controlegroep (7 gevallen onder 10212 patiënten, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Na uitsluiting van alle patiënten die, ten tijde van de diagnose blaaskanker, minder dan één jaar aan de studiemedicatie waren blootgesteld, bleven er nog 7 patiënten met blaaskanker (0,06%) in de pioglitazongroep over en 2 patiënten (0,02%) in de controlegroep. Beschikbare epidemiologische data wijzen ook op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld worden met pioglitazon, vooral bij patiënten die het langst behandeld zijn en met de hoogste cumulatieve dosissen. Een risico na kortdurende behandeling kan niet worden uitgesloten.

Risicofactoren voor blaaskanker moeten worden beoordeeld voor het opstarten van een behandeling met pioglitazon (risico's zijn leeftijd, voorgeschiedenis van roken, blootstelling aan een aantal beroeps- of chemotherapeutische middelen zoals cyclofosfamide, of eerdere behandeling met bestraling in het bekkengebied). Elke macroscopische hematurie moet worden onderzocht alvorens behandeling met pioglitazon te starten.

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als macroscopische hematurie of andere symptomen zoals dysurie of urinaire urgentie zich tijdens de behandeling ontwikkelen.

Controle van leverfuncties

In zeldzame gevallen is hepatocellulaire disfunctie gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring (zie rubriek 4.8). Het wordt daarom aanbevolen dat bij patiënten die behandeld worden met pioglitazon periodieke controle van leverenzymen plaatsvindt. Leverenzymen dienen te worden gecontroleerd voor aanvang van behandeling met pioglitazon bij alle patiënten. Behandeling met pioglitazon moet niet worden gestart bij patiënten met verhoogde uitgangswaarden van leverenzymen (ALT > 2,5 maal bovengrens van normaalwaarde) of met andere aanwijzingen voor een leveraandoening.

Na aanvang van behandeling met pioglitazon wordt aanbevolen om op basis van een klinische beoordeling regelmatig leverenzymen te controleren. Als ALT-waarden tijdens behandeling met pioglitazon zijn verhoogd tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde dient bepaling van de leverenzymen zo snel mogelijk herhaald te worden. Als ALT-waarden boven 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde blijven, dient behandeling te worden gestaakt. Als patiënten symptomen ontwikkelen die leverdisfunctie doen vermoeden, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, moeheid, anorexia en/of donkere urine kunnen vallen, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. De beslissing om behandeling van de patiënt met pioglitazon voort te zetten dient plaats te vinden op basis van een klinische beoordeling in afwachting van laboratoriumuitslagen. Als geelzucht wordt waargenomen dient behandeling met het geneesmiddel te worden gestaakt.

Gewichtstoename

In klinische studies met pioglitazon werd dosisgerelateerde gewichtstoename aangetoond, welke te wijten kan zijn aan een opstapeling van vet en in sommige gevallen geassocieerd kan zijn met vochtretentie. In sommige gevallen kan gewichtsvermeerdering een symptoom zijn van hartfalen, daarom dient gewicht nauwkeurig te worden opgevolgd. Deel van de behandeling van diabetes bestaat uit dieetmaatregelen. Aan patiënten dient het advies te worden gegeven om zich strikt aan een calorie-gecontroleerd dieet te houden.

Hematologie

Tijdens therapie met pioglitazon was er een kleine afname in de gemiddelde hemoglobinewaarde (4% relatieve afname) en hematocriet (4,1% relatieve afname), die consistent was met hemodilutie. Soortgelijke veranderingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met metformine (hemoglobinewaarde 3–4 % en hematocriet 3,6–4,1 % relatieve afname) en, in mindere mate, bij patiënten behandeld met een sulfonyleureumderivaat en insuline (hemoglobinewaarde 1–2% en hematocriet 1–3,2% relatieve afname) in vergelijkende, gecontroleerde studies met pioglitazon.

Hypoglykemie

Als gevolg van een verhoogde insulinesensitiviteit, kunnen patiënten die pioglitazon krijgen in een dubbele of drievoudige orale therapie met een sulfonyleureumderivaat, of een dubbele therapie met insuline, risico lopen op een dosisgerelateerde hypoglykemie. Het kan dan noodzakelijk zijn de dosis sulfonyleureumderivaat of insuline te verlagen.

Oogaandoeningen

Post-marketing meldingen van nieuw ontstaan of verslechterend diabetisch maculair oedeem met afname van de gezichtsscherpte zijn gerapporteerd met thiazolidinedionen, waaronder pioglitazon. Veel van deze patiënten meldden gelijktijdig perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er wel of niet een directe relatie bestaat tussen pioglitazon en maculair oedeem maar voorschrijvers dienen alert te zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem als patiënten visusstoornissen melden: een geschikte oftalmologische verwijzing dient overwogen te worden.

Overigen

Er werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij vrouwen in een gepoolde analyse

van bijwerkingen van botfracturen vanuit gerandomiseerde, gecontroleerde dubbel geblindeerde studies bij meer dan 8100 met pioglitazon en 7400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar.

Fracturen werden waargenomen bij 2,6% van de vrouwen die pioglitazon namen vergeleken met 1,7% van de vrouwen die behandeld werden met een comparator. Er werd geen verhoogd aantal fracturen gevonden bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,3%) vergeleken met een comparator (1,5%).

De incidentie was 1,9 fracturen per 100 patiëntenjaren bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon ten opzichte van 1,1 fracturen per 100 patiëntenjaren in de groep met een comparator. Het extra risico op fracturen dat werd waargenomen bij vrouwen behandeld met pioglitazon is op basis van deze gegevens 0,8 fracturen per 100 patiëntenjaren van gebruik.

In de 3,5 jaar durende cardiovasculair-risicostudie (PROactive) hadden 44/870 (5,1%: 1,0 fracturen per 100 patiëntenjaren) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5%: 0,5 fracturen per 100 patiëntenjaren) van de vrouwelijke patiënten die behandeld werden met een comparator. Er werd geen verhoogde mate van fracturen waargenomen bij de behandeling met pioglitazon (1,7%) vergeleken met een comparator (2,1%).

Sommige epidemiologische studies suggereerden een vergelijkbare stijging van het risico op fracturen bij zowel mannen als vrouwen.

Het risico op fracturen moet in overweging worden genomen bij patiënten die langdurig behandeld worden met pioglitazon.

Als gevolg van de versterking van de werking van insuline, kan behandeling met pioglitazon er bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom toe leiden dat er weer een ovulatie optreedt. Bij deze patiënten bestaat de kans om zwanger te raken. Patiënten dienen op de hoogte te zijn van de kans op zwangerschap en als een patiënte zwanger wil worden of wordt, dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.6).

Pioglitazon dient met zorg te worden toegediend bij gelijktijdige toediening van cytochroom P450 2C8-remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) of -inductoren (bijvoorbeeld rifampicine). Glykemische controle dient nauwlettend te worden gevolgd. Een dosisaanpassing van pioglitazon binnen het aanbevolen doseringsbereik of aanpassingen van de diabetesbehandeling moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Pioglitazon tabletten bevatten lactosemonohydraat en mogen daarom niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties heeft aangetoond dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met een sulfonyleumderivaat lijkt de farmacokinetiek van het sulfonyleumderivaat niet te beïnvloeden. Studies bij mensen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor inductie van de belangrijkste induceerbare van het cytochromen P450, 1A, 2C8/9 en 3A4. *In vitro*-studies hebben geen remming van enig subtype cytochroom P450 aangetoond. Interacties met door deze enzymen gemetaboliseerde stoffen, bijvoorbeeld orale anticonceptiva, cyclosporine, calciumantagonisten en HMGCoA-reductaseremmers zijn niet te verwachten.

Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een drievoudige toename van de AUC van pioglitazon. Aangezien er een kans bestaat op een toename van dosisgerelateerde ongewenste effecten, kan verlaging van de dosis pioglitazon noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Een nauwgezette opvolging van de

glykemische controle dient dan te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van pioglitazon met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een daling met 54% van de AUC van pioglitazon. Bij gelijktijdige toediening van rifampicine moet de dosis pioglitazon mogelijk worden verhoogd. Een nauwgezette opvolging van de glykemische controle dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens bij de mens om de veiligheid van pioglitazon tijdens de zwangerschap te bepalen. In dierstudies met pioglitazon werd een vertraagde groei van de foetus aangetoond. Dit wordt toegeschreven aan het feit dat pioglitazon bij het moederdier de hyperinsulinemie en de verhoogde insulineresistentie tijdens de zwangerschap vermindert, waardoor de beschikbaarheid van metabolische substraten voor de groei van de foetus lager is. Het is onduidelijk in hoeverre dit mechanisme relevant is bij mensen en daarom dient pioglitazon tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt.

Borstvoeding

Pioglitazon is aangetroffen in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of pioglitazon bij de mens wordt uitgescheiden met de moedermelk. Daarom dient pioglitazon niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren werd geen effect op copulatie, impregnatie of vruchtbaarheidsindex aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pioglitazon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter patiënten die een verminderd zicht ervaren dienen voorzichtig te zijn met het besturen van auto's of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die meer gemeld werden ($> 0,5\%$) dan placebo en meer dan één enkel geval bij patiënten die pioglitazon kregen tijdens dubbelblinde studies zijn hieronder weergegeven als MedDRA voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

- zeer vaak ($\geq 1/10$);
- vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);
- soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$);
- zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$);
- zeer zelden ($< 1/10.000$);
- onbekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare data).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en ernst.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime	
		Combinatie

	Mono- therapie	met metfor- mine	met sulfo- nylureum	met metformine en sulfo- nylureum	met insuline
Infecties en parasitaire aandoeningen					
bovenste luchtweginfectie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
bronchitis					vaak
sinusitis	soms	soms	soms	soms	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					
anemie		vaak			
Immuunsysteemaandoeningen					
hypersensitiviteit en allergische reacties ¹	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					
hypoglykemie			soms	zeer vaak	vaak
toegenomen eetlust			soms		
Zenuwstelselaandoeningen					
hypoasthenie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
hoofdpijn		vaak	soms		
duizeligheid			vaak		
insomnia	soms	soms	soms	soms	soms
Oogaandoeningen					
stoornis van het gezichtsvermogen ²	vaak	vaak	soms		
macula oedeem ³	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					
vertigo			soms		
Hartaandoeningen					
hartfalen ⁴					vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					
blaaskanker	soms	soms	soms	soms	soms
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum-					

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
aandoeningen					
dyspnoe					vaak
Maagdarmsstelsel aandoeningen					
flatulentie		soms	vaak		
Huid- en onderhuidaandoeningen					
zweten			soms		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
botfractuur ⁵	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
arthralgie		vaak		vaak	vaak
rugpijn					vaak
Aandoeningen van de nieren en urinewegen					
haematurie		vaak			
glycosurie			soms		
proteïnurie			soms		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
erectiele disfunctie		vaak			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen					
oedeem					zeer vaak
vermoeidheid			soms		
Onderzoeken					
gewichtstoename ⁶	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
verhoging van creatininefosfo-kinase in het bloed				vaak	
verhoogd lactaat dehydrogenase			soms		
verhoogd alanineaminotransferase ⁷	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

¹ Na het op de markt brengen van pioglitazon werden er meldingen van hypersensitiviteitsreacties bij

patiënten gemaakt. Deze reacties omvatten anafylaxie, angio-oedeem en urticaria.

² Stoornissen van het gezichtsvermogen worden vooral in het begin van de behandeling gemeld en hangen samen met veranderingen in bloedglucose vanwege een tijdelijke verandering van de oogboldruk en brekingsindex van de lens zoals ook wordt waargenomen bij andere hypoglykemische geneesmiddelen.

³ Oedeem werd gemeld bij 6-9% van de patiënten die gedurende één jaar behandeld werden met pioglitazon in gecontroleerde klinische studies. De percentages voor oedeem waren 2-5% in de vergelijkende groepen (sulfonylureumderivaten, metformine). De meldingen van oedeem waren in het algemeen licht tot matig van aard en leidden gewoonlijk niet tot het staken van de behandeling.

⁴ Bij gecontroleerde, klinische studies was de incidentie van meldingen van hartfalen dezelfde bij behandeling met pioglitazon als bij de behandelingsgroep met placebo, metformine en een sulfonylureumderivaat, maar was verhoogd in combinatietherapie met insuline. In een uitkomstonderzoek bij patiënten met een bestaande macrovasculaire aandoening, was de incidentie van ernstig hartfalen 1,6% hoger met pioglitazon dan met placebo, wanneer het werd toegevoegd aan een therapie die ook insuline bevatte. Echter, dit leidde niet tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek. In dit onderzoek werd, bij patiënten die pioglitazon en insuline kregen toegediend, een groter percentage van patiënten met hartfalen geobserveerd in de groep van patiënten van 65 jaar en ouder vergeleken met deze jonger dan 65 jaar (9,7% in vergelijking met 4,0%). Bij patiënten die insuline gebruikten zonder pioglitazon was de incidentie van hartfalen 8,2% in de patiëntengroep van 65 jaar en ouder vergeleken met 4,0% in de patiëntengroep jonger dan 65 jaar. Hartfalen is gemeld bij het gebruik van pioglitazon sinds het op de markt werd gebracht, en frequenter wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

⁵ Een gepoolde analyse van gemelde bijwerkingen van botfracturen werd uitgevoerd vanuit gerandomiseerde, comparator-gecontroleerde dubbel geblindeerde studies bij meer dan 8100 met pioglitazon en 7400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar. Een hogere incidentie van fracturen werd waargenomen bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon (2,6%) versus een comparator (1,7%). Er werd geen verhoogd aantal fracturen waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,3%) versus een comparator (1,5%).

In de 3,5 jaar durende PROactive studie hadden 44/870 (5,1%) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5%) van de vrouwelijke patiënten behandeld met een comparator. Er werd geen verhoogd aantal botbreuken waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,7%) vergeleken met een comparator (2,1%).

⁶ Bij actieve comparator-gecontroleerde klinische studies was de gemiddelde gewichtstoename met pioglitazon, dat als monotherapie gegeven werd, 2–3 kg in één jaar. Dit is vergelijkbaar met de gewichtstoename waargenomen in een actieve vergelijkende groep behandeld met een sulfonylureumderivaat. In combinatiestudies leidde pioglitazon, toegevoegd aan metformine, tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,5 kg in één jaar en toegevoegd aan een sulfonylureumderivaat tot een gemiddelde gewichtstoename van 2,8 kg in één jaar. In vergelijkende groepen leidde toevoeging van een sulfonylureumderivaat aan metformine tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,3 kg en toevoeging van metformine aan een sulfonylureumderivaat tot een gemiddeld gewichtsverlies van 1,0 kg.

⁷ De incidentie van verhoogde ALT-waarden groter dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde, was bij klinische studies met pioglitazon gelijk aan die van placebo, maar minder dan die waargenomen bij een vergelijkende groep met metformine of een sulfonylureumderivaat. De gemiddelde waarden van leverenzymen namen af bij behandeling met pioglitazon. Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn waargenomen tijdens postmarketing ervaring. Hoewel er in zeldzame gevallen een fatale afloop is gemeld, is een oorzakelijk verband niet aangetoond.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

In klinisch onderzoek hebben patiënten hogere doses pioglitazon ingenomen dan de aanbevolen hoogste dosis van 45 mg per dag. De hoogst gemelde dosis van 120 mg per dag gedurende vier dagen, en vervolgens 180 mg per dag gedurende zeven dagen werd niet in verband gebracht met welke symptomen dan ook.

Hypoglykemie kan in combinatie met sulfonylureumderivaten of insuline voorkomen.

Behandeling

Bij overdosis deienen symptomatische en algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor diabetes, bloedglucose verlagende geneesmiddelen, excl. insuline; ATC-code: A10BG03.

Werkingsmechanisme

Het effect van pioglitazon kan worden gemedieerd door een vermindering van de insulineresistentie. Bij dieren lijkt de werking van pioglitazon te zijn gebaseerd op activering van specifieke nucleaire receptoren (peroxisome proliferator activated receptor gamma), wat leidt tot een hogere insulinegevoeligheid van de lever-, vet- en skeletspiercellen. Behandeling met pioglitazon heeft laten zien dat de glucose-uitstoot van de lever wordt verminderd en de afvoer van perifere glucose bij insulineresistentie wordt verhoogd.

Pharmacodynamische effecten

Zowel nuchter als na de maaltijd werd een verbetering geconstateerd van de glykemische controle bij patiënten met type 2-diabetes mellitus. De verbeterde glykemische controle gaat gepaard met een vermindering van insulineconcentraties in plasma zowel nuchter als na de maaltijd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinische studie met pioglitazon versus gliclazide in monotherapie werd uitgebreid tot twee jaar om de tijd tot falen van de behandeling te bepalen (gedefinieerd als het optreden van $HbA1c \geq 8,0\%$ na de eerste zes maanden therapie). Kaplan-Meier-analyse toonde een kortere tijd tot falen van de behandeling aan bij patiënten behandeld met gliclazide, vergeleken met pioglitazon. Na twee jaar hield de glykemische controle (gedefinieerd als $HbA1c < 8,0\%$) aan bij 69% van de patiënten behandeld met pioglitazon, vergeleken met 50% van de patiënten op gliclazide. In een twee jaar durende studie naar combinatietherapie, waarin pioglitazon vergeleken werd met gliclazide wanneer het werd toegevoegd aan metformine, was de glykemische controle gemeten als gemiddelde verandering van $HbA1c$ ten opzichte van de uitgangswaarde na één jaar vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. De mate van verslechtering van het $HbA1c$ gedurende het tweede jaar was minder bij pioglitazon dan bij gliclazide.

In een placebogecontroleerde studie werden patiënten met onvoldoende glykemische regulering ondanks een drie maanden durende optimalisatieperiode voor insuline gerandomiseerd toegewezen aan pioglitazon of placebo, voor een duur van 12 maanden. Bij de patiënten die pioglitazon ontvingen, werd een gemiddelde verlaging van $HbA1c$ waargenomen van 0,45% vergeleken met patiënten die

uitsluitend insuline bleven gebruiken, en een verlaging van de insulinedosis in de met pioglitazon behandelde groep.

Uit HOMA-analyse blijkt dat pioglitazon de bètacelfunctie verbetert en eveneens de insulinegevoeligheid verhoogt. Klinische studies die twee jaar duurden hebben bewezen dat dit effect gehandhaafd wordt.

In klinische studies die één jaar duurden zorgde pioglitazon consistent voor een statistisch significante vermindering van de albumine/creatinine ratio vergeleken met de uitgangswaarde.

Het effect van pioglitazon (45 mg monotherapie versus placebo) werd onderzocht in een studie kleinschalige van 18 weken bij type 2 diabetes patiënten. Pioglitazon werd in verband gebracht met significante gewichtstoename. Het visceraal vet nam significant af, terwijl er een toename was van de hoeveelheid extra-abdominaal vet. Vergelijkbare veranderingen in de verdeling van lichaamsvet bij pioglitazon zijn gepaard gegaan met een verbetering van de insulinegevoeligheid. Bij de meeste klinische studies werd in vergelijking met placebo, een verminderd totaal aantal plasma triglyceriden en vrije vetzuren en verhoogde HDL-cholesterol waarden waargenomen, met kleine maar niet statistisch significante verhogingen van LDL-cholesterol waarden.

Bij klinische studies tot een duur van twee jaar, verminderde pioglitazon het totaal gehalte aan triglyceriden en vrije vetzuren in het plasma, en verhoogde pioglitazon de HDL-cholesterol waarden, vergeleken met placebo, metformine of gliclazide. Pioglitazon veroorzaakte geen statistisch significante verhogingen van LDL-cholesterol waarden, vergeleken met placebo, terwijl verminderingen werden waargenomen met metformine en gliclazide. Bij een studie van 20 weken verminderde pioglitazon zowel het nuchtere triglyceriden als postprandiale hypertriglyceridemie, door een effect op zowel geabsorbeerde als door de lever gesynthetiseerde triglyceridegehalte. Deze effecten waren onafhankelijk van het effect van pioglitazon op de glykemie en waren statistisch significant verschillend ten opzichte van glibenclamide.

In het PROactive onderzoek, een cardiovasculair outcome-onderzoek van 5238 patiënten met type 2 diabetes mellitus en een bestaande ernstige macrovasculaire aandoening, werd na randomisatie pioglitazon of placebo maximaal 3,5 jaar lang toegevoegd aan een bestaande antidiabetische en cardiovasculaire behandeling. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 62 jaar en de gemiddelde duur van de diabetes was 9,5 jaar. Circa eenderde van de patiënten ontving insuline in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat. Om voor inclusie in aanmerking te komen moesten één of meer van de volgende factoren op de patiënten van toepassing zijn: myocardinfarct, beroerte, percutane cardiale interventie of coronaire arteriële bypass-graft, acuut coronair syndroom, coronaire vaatziekte of perifere arteriële obstructieve aandoening. Bijna de helft van de patiënten had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en circa 20% had een beroerte gehad. Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie voldeed aan ten minste twee van de inclusiecriteria met betrekking tot de cardiovasculaire voorgeschiedenis. Vrijwel alle patiënten (95%) gebruikten cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, calciumkanaalblokkers, nitraten, diuretica, aspirine [acetylsalicylzuur], statinen, fibraten).

Ondanks het feit dat het onderzoek faalde in zijn primaire eindpunt, dat was samengesteld uit alle mortaliteitsoorzaken, niet fataal myocardinfarct, beroerte, acuut coronair syndroom, ernstige beenamputatie, coronaire revascularisatie en beenrevascularisatie, suggereerden de resultaten dat er geen lange termijn cardiovasculaire bezorgdheid is betreffende het gebruik van pioglitazon. Dit ondanks het feit dat de incidentie van oedeem, gewichtstoename en hartfalen verhoogd was. Er werd geen verhoging waargenomen in de mortaliteit bij het falen van de hartfunctie.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met pioglitazon in alle subgroepen van pediatrische patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt pioglitazon snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties van onveranderd pioglitazon worden gewoonlijk binnen 2 uur na toediening bereikt. Proportionele toename van de plasmaconcentratie werden waargenomen voor doses van 2-60 mg. Steady state wordt na 4-7 dagen inname bereikt. Herhaalde inname leidt niet tot een accumulatie van de verbinding of metabolieten. De absorptie wordt niet door voedselinname beïnvloed. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 80%.

Distributie

Het geschatte distributievolume bij mensen bedraagt 0,25 l/kg.

Pioglitazon en alle actieve metabolieten worden extensief aan plasmaproteïne gebonden (> 99%).

Biotransformatie

Pioglitazon wordt extensief door de lever gemetaboliseerd door hydroxylatie van alifatische methyleengroepen. Dit gebeurt voornamelijk door middel van het cytochroom P450 2C8 hoewel andere iso-vormen er in mindere mate bij betrokken kunnen zijn. Drie van de zes geïdentificeerde metabolieten zijn actief (M-II, M-III en M-IV). Lettende op de activiteit, concentratie en eiwitbinding, dragen pioglitazon en metaboliet M-III in gelijke mate bij aan de effectiviteit. Op basis is de bijdrage van M-IV aan de effectiviteit ongeveer het drievoudige ten opzichte van die van pioglitazon, terwijl de relatieve effectiviteit van M-II minimaal is.

In vitro-studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat pioglitazon enig subtype van het cytochroom P450 remt. Inductie van de belangrijkste induceerbare P450-isoenzymen bij de mens, cytochromen 1A, 2C8/9 en 3A4, is niet aangetoond.

Interactiestudies hebben laten zien dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) of met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou leiden tot respectievelijk een toename en een afname van de plasmaconcentratie van pioglitazon (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gemerkt pioglitazon bij de mens, werd het gemerkte pioglitazon voornamelijk in de faeces (55%) en een geringere hoeveelheid in de urine (45%) teruggevonden. Bij dieren kon slechts een kleine hoeveelheid onveranderd pioglitazon in de urine en faeces worden gevonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd pioglitazon bij de mens bedraagt 5 tot 6 uur en van de totale actieve metabolieten 16 tot 23 uur.

Oudere patiënten

De steady-state farmacokinetiek voor patiënten van de 65 jaar en ouder, en jonge personen is vergelijkbaar.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn de plasmaconcentraties van pioglitazon en de metabolieten lager dan die bij personen met een normale nierfunctie, maar de orale klaring van de oorspronkelijke substantie is vergelijkbaar. De concentratie vrij (ongebonden) pioglitazon is daarom onveranderd.

Leverinsufficiëntie

De totale plasmaconcentratie van pioglitazon is onveranderd, maar het distributievolume ligt hoger. De intrinsieke klaring is daarom lager en gaat gepaard met een hogere fractie aan ongebonden pioglitazon.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies werd na herhaalde toediening aan muizen, ratten, honden en apen, telkens een verhoging van het plasmavolume geconstateerd met daarmee gepaard gaande hemodilutie, anemie en reversibele excentrische harthypertrofie. Ook werden een verhoogde vetdepositie en infiltratie waargenomen.

Deze bevindingen werden bij alle species waargenomen bij plasmaconcentraties die kleiner of gelijk waren aan viermaal de klinische blootstelling. Vertraagde groei bij de foetus was duidelijk in dierstudies met pioglitazon. Dit was toe te schrijven aan de werking van pioglitazon door vermindering van de maternale hyperinsulinemie en toename van de insulineresistentie die optreedt gedurende de zwangerschap, waarbij de beschikbaarheid van metabole substraten voor de groei van de foetus wordt gereduceerd.

Bij onderzoek aan de hand van een uitgebreide reeks aan in vitro- en in vivo-testen bleek pioglitazon niet genotoxisch te zijn. Bij ratten die gedurende een periode van maximaal 2 jaar met pioglitazon werden behandeld, werd een verhoogd aantal gevallen van hyperplasie (mannetjes en vrouwtjes) en tumoren (mannetjes) van het epitheel van de urineblaas geconstateerd.

De vorming en aanwezigheid van nierstenen met bijbehorende irritatie en hyperplasie werd naar voren gebracht als het basismechanisme voor de geobserveerde tumorigene reactie in de mannelijke rat. Een mechanistisch onderzoek gedurende 24 maanden in mannelijke ratten toonde aan dat de toediening van pioglitazon resulteerde in een verhoogde incidentie van hyperplastische veranderingen aan de blaas. Verzuring door de inname van voedsel deed de incidentie van tumoren significant verminderen, maar niet geheel verdwijnen. De aanwezigheid van microkristallen versterkte de hyperplastische reactie, maar werd niet gezien als de primaire oorzaak van hyperplastische veranderingen. De relevantie voor de mens – van deze tumorigene bevinding in de mannelijke rat – kan niet worden uitgesloten.

Er werd geen tumorigene respons vastgesteld bij muizen van beide geslachten. Bij honden of apen die gedurende maximaal 12 maanden waren behandeld met pioglitazon werd geen hyperplasie van de urineblaas geconstateerd.

In een diermodel van familiale adenomateuze polypose (FAP) verhoogde de behandeling met twee andere thiazolidinedionen de multipliciteit van tumoren in het colon. De relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Environmental Risk Assessment (ERA –Milieu- en effectbeoordeling): er worden geen milieu-effecten verwacht als gevolg van het klinisch gebruik van pioglitazon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellosextrium
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC-Al folie): 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 tabletten in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

14 tabletten: EU/1/11/721/001

28 tabletten: EU/1/11/721/002

30 tabletten: EU/1/11/721/003

56 tabletten: EU/1/11/721/004

60 tabletten: EU/1/11/721/005

90 tabletten: EU/1/11/721/006

98 tabletten: EU/1/11/721/007

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/3/2012

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paglitaz 30 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 30 mg pioglitazon (in de vorm van het hydrochloridezout).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Iedere tablet bevat 176,46 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte ronde tabletten met afgeronde kanten (diameter 8,0 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pioglitazon is geïndiceerd als tweede- of derdelijnsbehandeling van type 2 diabetes mellitus zoals hieronder beschreven:

als **monotherapie**

- bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks een dieet en lichaamsbeweging, en voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie.

als **dubbele orale therapie** in combinatie met

- metformine, bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks monotherapie met metformine in een maximaal verdraagbare dosis;
- een sulfonylureumderivaat, alleen bij volwassen patiënten die intolerantie vertonen voor metformine of voor wie metformine gecontraïndiceerd is, met onvoldoende glykemische controle ondanks monotherapie met een sulfonylureumderivaat in een maximaal verdraagbare dosis.

als **drievoudige orale therapie** in combinatie met

- metformine en een sulfonylureumderivaat, bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks dubbele orale therapie.
- Pioglitazon is eveneens geïndiceerd voor gebruik in combinatie met insuline bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus met onvoldoende glykemische controle tijdens insulinebehandeling voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intoleranties (zie rubriek 4.4).

Na start van de behandeling met pioglitazon moet de werkzaamheid ervan (bijvoorbeeld reductie in HbA1c) binnen 3 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Bij patiënten die onvoldoende reageren moet de behandeling worden gestaakt. Vanwege de mogelijke risico's bij langdurig gebruik moet de voorschrijver tijdens regelmatige vervolgafspraken opnieuw vaststellen of de patiënt nog baat heeft bij

de behandeling met pioglitazon (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met pioglitazon kan worden gestart met een dosis van 15 mg of 30 mg eenmaal per dag. De dosis kan stapsgewijs worden verhoogd tot eenmaal per dag 45 mg.

In combinatie met insuline kan de huidige insulinedosis worden voortgezet bij aanvang van de behandeling met pioglitazon. Bij een melding van de patiënt over hypoglykemie moet de insulinedosis worden verlaagd.

Speciale patiëntenpopulaties

Oudere patiënten

Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Artsen moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk verhogen, vooral wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline (zie rubriek 4.4 Vochtretentie en hartfalen).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (creatinineklaring > 4 ml/min) (zie rubriek 5.2). Er is geen informatie beschikbaar m.b.t. dialysepatiënten, daarom dient pioglitazon bij deze patiënten niet te worden gebruikt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Pioglitazon dient niet te worden gebruikt bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pioglitazon bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Pioglitazon tabletten worden eenmaal daags oraal, met of zonder voedsel, ingenomen. Tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Pioglitazon is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV)
- verminderde leverfunctie
- diabetische ketoacidose
- actieve blaaskanker of een voorgeschiedenis van blaaskanker
- niet-onderzochte, macroscopische hematurie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vochtretentie en hartfalen

Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Wanneer patiënten behandeld worden die minstens één risicofactor hebben voor de ontwikkeling van congestief hartfalen (bijvoorbeeld een eerder hartinfarct of symptomatisch coronair lijden of bij ouderen), zouden artsen moeten beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk opvoeren. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename of oedeem, zeker patiënten met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen gerapporteerd van hartfalen bij gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem, wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline. Aangezien insuline en pioglitazon beide zijn geassocieerd met vochtretentie, kan gelijktijdige toediening het risico op oedeem vergroten. Postmarketing gevallen van perifeer oedeem en hartfalen werden eveneens gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig pioglitazon en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen gebruikten, met inbegrip van selectieve COX-2-remmers. Pioglitazon dient te worden gestaakt als er verslechtering in de cardiale status optreedt.

Een onderzoek naar de cardiovasculaire gevolgen bij pioglitazon werd uitgevoerd bij patiënten jonger dan 75 jaar met type 2 diabetes mellitus en een bestaande ernstige macrovasculaire aandoening. Pioglitazon of placebo werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica en cardiovasculaire therapie gedurende maximaal voor 3,5 jaar. Deze studie liet een toename zien van de meldingen van hartfalen, hoewel dit niet leidde tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek.

Ouderen

Gebruik in combinatie met insuline moet bij ouderen met voorzichtigheid worden overwogen vanwege een verhoogd risico op ernstig hartfalen.

Met het oog op leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, breuken en hartfalen) moet de balans van voordelen en risico's zorgvuldig worden overwogen, zowel vóór als tijdens de behandeling bij ouderen.

Blaaskanker

In een meta-analyse van gecontroleerde klinische studies met pioglitazon werd blaaskanker vaker gerapporteerd in de pioglitazongroep (19 gevallen onder 12506 patiënten, 0,15%) dan in de controlegroep (7 gevallen onder 10212 patiënten, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Na uitsluiting van alle patiënten die, ten tijde van de diagnose blaaskanker, minder dan één jaar aan de studiemedicatie waren blootgesteld, bleven er nog 7 patiënten met blaaskanker (0,06%) in de pioglitazongroep over en 2 patiënten (0,02%) in de controlegroep. Beschikbare epidemiologische data wijzen ook op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld worden met pioglitazon, vooral bij patiënten die het langst behandeld zijn en met de hoogste cumulatieve dosissen. Een risico na kortdurende behandeling kan niet worden uitgesloten.

Risicofactoren voor blaaskanker moeten worden beoordeeld voor het opstarten van een behandeling met pioglitazon (risico's zijn leeftijd, voorgeschiedenis van roken, blootstelling aan een aantal beroeps- of chemotherapeutische middelen zoals cyclofosfamide, of eerdere behandeling met bestraling in het bekkengebied). Elke macroscopische hematurie moet worden onderzocht alvorens behandeling met pioglitazon te starten.

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als macroscopische hematurie of andere symptomen zoals dysurie of urinaire urgentie zich tijdens de behandeling ontwikkelen.

Controle van leverfuncties

In zeldzame gevallen is hepatocellulaire dysfunctie gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring (zie rubriek 4.8). Het wordt daarom aanbevolen dat bij patiënten die behandeld worden met pioglitazon periodieke controle van leverenzymen plaatsvindt. Leverenzymen dienen te worden gecontroleerd voor aanvang van behandeling met pioglitazon bij alle patiënten. Behandeling met pioglitazon moet niet worden gestart bij patiënten met verhoogde uitgangswaarden van leverenzymen (ALT > 2,5 maal bovengrens van normaalwaarde) of met andere aanwijzingen voor een leveraandoening.

Na aanvang van behandeling met pioglitazon wordt aanbevolen om op basis van een klinische beoordeling regelmatig leverenzymen te controleren. Als ALT-waarden tijdens behandeling met pioglitazon zijn verhoogd tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde dient bepaling van de leverenzymen zo snel mogelijk herhaald te worden. Als ALT-waarden boven 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde blijven dient behandeling te worden gestaakt. Als patiënten symptomen ontwikkelen die leverdisfunctie doen vermoeden, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, moeheid, anorexia en/of donkere urine kunnen vallen, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. De beslissing om behandeling van de patiënt met pioglitazon voort te zetten dient plaats te vinden op basis van geleide van een klinische beoordeling in afwachting van laboratoriumuitslagen. Als geelzucht wordt waargenomen dient behandeling met het geneesmiddel te worden gestaakt.

Gewichtstoename

In klinische studies met pioglitazon werd dosisgerelateerde gewichtstoename aangetond, welke te wijten kan zijn aan een opstapeling van vet en in sommige gevallen geassocieerd kan zijn met vochtretentie. In sommige gevallen kan gewichtsvermeerdering een symptoom zijn van hartfalen, daarom dient gewicht nauwkeurig te worden opgevolgd. Deel van de behandeling van diabetes bestaat uit dieetmaatregelen. Aan patiënten dient het advies te worden gegeven om zich strikt aan een calorie-gecontroleerd dieet te houden.

Hematologie

Tijdens therapie met pioglitazon was er een kleine afname in de gemiddelde hemoglobinewaarde (4% relatieve afname) en hematocriet (4,1% relatieve afname), die consistent was met hemodilutie. Soortgelijke veranderingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met metformine (hemoglobinewaarde 3–4 % en hematocriet 3,6–4,1 % relatieve afname) en, in mindere mate, bij patiënten behandeld met een sulfonylureumderivaat en insuline (hemoglobinewaarde 1–2% en hematocriet 1–3,2% relatieve afname) in vergelijkende, gecontroleerde studies met pioglitazon.

Hypoglykemie

Als gevolg van een verhoogde insulinesensitiviteit, kunnen patiënten die pioglitazon krijgen in een dubbele of drievoudige orale therapie met een sulfonylureumderivaat, of een dubbele therapie met insuline, risico lopen op een dosisgerelateerde hypoglykemie. Het kan dan noodzakelijk zijn de dosis sulfonylureumderivaat of insuline te verlagen.

Oogaandoeningen

Post-marketing meldingen van nieuw ontstaan of verslechterend diabetisch maculair oedeem met afname van de gezichtsscherpte zijn gerapporteerd met thiazolidinedionen, waaronder pioglitazon. Veel van deze patiënten meldden gelijktijdig perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er wel of niet een directe relatie bestaat tussen pioglitazon en maculair oedeem maar voorschrijvers dienen alert te zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem als patiënten visusstoornissen melden: een geschikte oftalmologische verwijzing dient overwogen te worden.

Overigen

Er werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij vrouwen in een gepoolde

analyse van bijwerkingen van botfracturen vanuit gerandomiseerde, gecontroleerde dubbel geblindeerde studies bij meer dan 8100 met pioglitazon en 7400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar.

Fracturen werden waargenomen bij 2,6% van de vrouwen die pioglitazon namen vergeleken met 1,7% van de vrouwen die behandeld werden met een comparator. Er werd geen verhoogd aantal fracturen gevonden bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,3%) vergeleken met een comparator (1,5%).

De incidentie was 1,9 fracturen per 100 patiëntenjaren bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon ten opzichte van 1,1 fracturen per 100 patiëntenjaren in de groep met een comparator. Het extra risico op fracturen dat werd waargenomen bij vrouwen behandeld met pioglitazon is op basis van deze gegevens 0,8 fracturen per 100 patiëntenjaren van gebruik.

In de 3,5 jaar durende cardiovasculair-risicostudie (PROactive) hadden 44/870 (5,1%: 1,0 fracturen per 100 patiëntenjaren) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5%: 0,5 fracturen per 100 patiëntenjaren) van de vrouwelijke patiënten die behandeld werden met een comparator. Er werd geen verhoogde mate van fracturen waargenomen bij de behandeling van met pioglitazon (1,7%) vergeleken met een comparator (2,1%).

Sommige epidemiologische studies suggereerden een vergelijkbare stijging van het risico op fracturen bij zowel mannen als vrouwen.

Het risico op fracturen moet in overweging worden genomen bij vrouwen die langdurig behandeld worden met pioglitazon.

Als gevolg van de versterking van de werking van insuline, kan behandeling met pioglitazon er bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom toe leiden dat er weer een ovulatie optreedt. Bij deze patiënten bestaat de kans om zwanger te raken. Patiënten dienen op de hoogte te zijn van de kans op zwangerschap en als een patiënte zwanger wil worden wordt, dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.6).

Pioglitazon dient met zorg te worden toegediend bij gelijktijdige toediening van cytochroom P450 2C8-remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) of -inductoren (bijvoorbeeld rifampicine). Glykemische controle dient nauwlettend te worden gevolgd. Een dosisaanpassing van pioglitazon binnen het aanbevolen doseringsbereik of aanpassingen van de diabetesbehandeling moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Pioglitazon tabletten bevatten lactosemonohydraat en mogen daarom niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties heeft aangetoond dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met een sulfonyleumderivaat lijkt de farmacokinetiek van het sulfonyleumderivaat niet te beïnvloeden. Studies bij mensen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor inductie van de belangrijkste induceerbare cytochromen P450, 1A, 2C8/9 en 3A4. *In vitro*-studies hebben geen remming van enig subtype van het cytochroom P450 aangetoond. Interacties met door deze enzymen gemetaboliseerde stoffen, bijvoorbeeld orale anticonceptiva, cyclosporine, calciumantagonisten en HMGCoA-reductaseremmers zijn niet te verwachten.

Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een drievoudige toename van de AUC van pioglitazon. Aangezien er een kans bestaat op een toename van dosisgerelateerde ongewenste effecten, kan verlaging van de dosis pioglitazon noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Een nauwgezette opvolging van de

glykemische controle dient dan te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van pioglitazon met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een daling met 54% van de AUC van pioglitazon. Bij gelijktijdige toediening van rifampicine moet de dosis pioglitazon mogelijk worden verhoogd. Een nauwgezette opvolging van de glykemische controle dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens bij de mens om de veiligheid van pioglitazon tijdens de zwangerschap te bepalen. In dierstudies met pioglitazon werd een vertraagde groei van de foetus aangetoond. Dit wordt toegeschreven aan het feit dat pioglitazon bij het moederdier de hyperinsulinemie en de verhoogde insulineresistentie tijdens de zwangerschap vermindert, waardoor de beschikbaarheid van metabole substraten voor de groei van de foetus lager is. Het is onduidelijk in hoeverre dit mechanisme relevant is bij mensen en daarom dient pioglitazon tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt.

Borstvoeding

Pioglitazon is aangetroffen in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of pioglitazon bij de mens wordt uitgescheiden met de moedermelk. Daarom dient pioglitazon niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren werd geen effect op copulatie, impregnatie of vruchtbaarheidsindex aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pioglitazon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter patiënten die een verminderd zicht ervaren dienen voorzichtig te zijn met het besturen van auto's of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die meer gemeld werden ($> 0,5\%$) dan placebo en meer dan één enkel geval bij patiënten die pioglitazon kregen tijdens dubbelblinde studies zijn hieronder weergegeven als MedDRA voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

- zeer vaak ($\geq 1/10$);
- vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);
- soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$);
- zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$);
- zeer zelden ($< 1/10.000$);
- onbekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare data).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en ernst.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime	
		Combinatie

	Mono- therapie	met metfor- mine	met sulfo- nylureum	met metformine en sulfo- nylureum	met insuline
Infecties en parasitaire aandoeningen					
bovenste luchtweginfectie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
bronchitis					vaak
sinusitis	soms	soms	soms	soms	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					
anemie		vaak			
Immuunsysteemaandoeningen					
hypersensitiviteit en allergische reacties ¹	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					
hypoglykemie			soms	zeer vaak	vaak
toegenomen eetlust			soms		
Zenuwstelselaandoeningen					
hypoasthenie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
hoofdpijn		vaak	soms		
duizeligheid			vaak		
insomnia	soms	soms	soms	soms	soms
Oogaandoeningen					
stoornis van het gezichtsvermogen ²	vaak	vaak	soms		
macula oedeem ³	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen					
vertigo			soms		
Hartaandoeningen					
hartfalen ⁴					vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					
blaaskanker	soms	soms	soms	soms	soms
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum-					

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
aandoeningen					
dyspnoe					vaak
Maagdarmstelsel aandoeningen					
flatulentie		soms	vaak		
Huid- en onderhuidaandoeningen					
zweten			soms		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
botfractuur ⁵	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
arthralgie		vaak		vaak	vaak
rugpijn					vaak
Nier- en urine-wegaandoeningen					
haematurie		vaak			
glycosurie			soms		
proteïnurie			soms		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
erectiele disfunctie		vaak			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen					
oedeem					zeer vaak
vermoeidheid			soms		
Onderzoeken					
gewichtstoename ⁶	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
verhoging van creatinefosfo-kinase in het bloed				vaak	
verhoogd lactaat dehydrogenase			soms		
verhoogd alanineaminotransferase ⁷	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

¹ Na het op de markt brengen van pioglitazon werden er meldingen van hypersensitiviteitsreacties bij patiënten gemaakt. Deze reacties omvatten anafylaxie, angio-oedeem en urticaria.

² Stoornissen van het gezichtsvermogen worden vooral in het begin van de behandeling gemeld en hangen samen met veranderingen in bloedglucose vanwege een tijdelijke verandering van de oogboldruk en brekingsindex van de lens zoals ook wordt waargenomen bij andere hypoglykemische geneesmiddelen.

³ Oedeem werd gemeld bij 6-9% van de patiënten die gedurende één jaar behandeld werden met pioglitazon in gecontroleerde klinische studies. De percentages voor oedeem waren 2-5% in de vergelijkende groepen (sulfonylureumderivaten, metformine). De meldingen van oedeem waren in het algemeen licht tot matig van aard en leidden gewoonlijk niet tot het staken van de behandeling.

⁴ Bij gecontroleerde, klinische studies was de incidentie van meldingen van hartfalen dezelfde bij behandeling met pioglitazon als bij de behandelingsgroep met placebo, metformine en een sulfonylureumderivaat, maar was verhoogd in combinatietherapie met insuline. In een uitkomstonderzoek bij patiënten met een bestaande macrovasculaire aandoening, was de incidentie van ernstig hartfalen 1,6% hoger met pioglitazon dan met placebo, wanneer het werd toegevoegd aan een therapie die ook insuline bevatte. Echter, dit leidde niet tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek. In dit onderzoek werd, bij patiënten die pioglitazon en insuline kregen toegediend, een groter percentage van patiënten met hartfalen geobserveerd in de groep van patiënten van 65 jaar en ouder vergeleken met deze jonger dan 65 jaar (9,7% in vergelijking met 4,0%). Bij patiënten die insuline gebruikten zonder pioglitazon was de incidentie van hartfalen 8,2% in de patiëntengroep van 65 jaar en ouder vergeleken met 4,0% in de patiëntengroep jonger dan 65 jaar. Hartfalen is gemeld bij het gebruik van pioglitazon sinds op de markt werd beracht, en frequenter wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

⁵ Een gepoolde analyse van gemelde bijwerkingen van botfracturen werd uitgevoerd vanuit gerandomiseerde, comparator-gecontroleerde dubbel geblindeerde studies bij meer dan 8100 met pioglitazon en 7400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar. Een hogere incidentie van fracturen werd waargenomen bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon (2,6%) versus een comparator (1,7%). Er werd geen verhoogd aantal fracturen waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,3%) versus een comparator (1,5%).

In de 3,5 jaar durende PROactive studie hadden 44/870 (5,1%) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5%) van de vrouwelijke patiënten behandeld met een comparator. Er werd geen verhoogd aantal botbreuken waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,7%) vergeleken met een comparator (2,1%).

⁶ Bij actieve comparator-gecontroleerde klinische studies was de gemiddelde gewichtstoename met pioglitazon, dat als monotherapie gegeven werd, 2–3 kg in één jaar. Dit is vergelijkbaar met de gewichtstoename waargenomen in een actieve vergelijkende groep behandeld met een sulfonylureumderivaat. In combinatiestudies leidde pioglitazon, toegevoegd aan metformine, tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,5 kg in één jaar en toegevoegd aan een sulfonylureumderivaat tot een gemiddelde gewichtstoename van 2,8 kg in één jaar. In vergelijkende groepen leidde toevoeging van een sulfonylureumderivaat aan metformine tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,3 kg en toevoeging van metformine aan een sulfonylureumderivaat tot een gemiddeld gewichtsverlies van 1,0 kg.

⁷ De incidentie van verhoogde ALT-waarden groter dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde, was bij klinische studies met pioglitazon gelijk aan die van placebo, maar minder dan die waargenomen bij een vergelijkende groep met metformine of een sulfonylureumderivaat. De gemiddelde waarden van leverenzymen namen af bij behandeling met pioglitazon. Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn waargenomen tijdens postmarketing ervaring. Hoewel er in zeldzame gevallen een fatale afloop is gemeld, is een oorzakelijk verband niet

aangetoond.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

In klinisch onderzoek hebben patiënten hogere doses pioglitazon ingenomen dan de aanbevolen hoogste dosis van 45 mg per dag. De hoogst gemelde dosis van 120 mg per dag gedurende vier dagen, en vervolgens 180 mg per dag gedurende zeven dagen werd niet in verband gebracht met welke symptomen dan ook.

Hypoglykemie kan in combinatie met sulfonyleureumderivaten of insuline voorkomen.

Behandeling

Bij overdosis dienen symptomatische en algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor diabetes, bloedglucose verlagende geneesmiddelen, excl. insuline; ATC-code: A10BG03

Werkingsmechanisme

Het effect van pioglitazon kan worden gemedieerd door een vermindering van de insulineresistentie. Bij dieren lijkt de werking van pioglitazon te zijn gebaseerd op activering van specifieke nucleaire receptoren (peroxisome proliferator activated receptor gamma), wat leidt tot een hogere insulinegevoeligheid van de lever-, vet- en skeletspiercellen. Behandeling met pioglitazon heeft laten zien dat de glucose-uitstoot van de lever wordt verminderd en de afvoer van perifere glucose bij insulineresistentie wordt verhoogd.

Pharmacodynamische effecten

Zowel nuchtere als na de maaltijd werd een verbetering geconstateerd van de glykemische controle bij patiënten met type 2-diabetes mellitus. De verbeterde glykemische controle gaat gepaard met een vermindering van insulineconcentraties in plasma zowel nuchterals na de maaltijd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinische studie met pioglitazon versus gliclazide in monotherapie werd uitgebreid tot twee jaar om de tijd tot falen van de behandeling te bepalen (gedefinieerd als het optreden van $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ na de eerste zes maanden therapie). Kaplan-Meier-analyse toonde een kortere tijd tot falen van de behandeling aan bij patiënten behandeld met gliclazide, vergeleken met pioglitazon. Na twee jaar hield de glykemische controle (gedefinieerd als $HbA_{1c} < 8,0\%$) aan bij 69% van de patiënten behandeld met pioglitazon, vergeleken met 50% van de patiënten op gliclazide. In een twee jaar durende studie naar combinatietherapie, waarin pioglitazon vergeleken werd met gliclazide wanneer het werd toegevoegd aan metformine, was de glykemische controle gemeten als gemiddelde verandering van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde na één jaar vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. De mate van verslechtering van het HbA_{1c} gedurende het tweede jaar was minder bij pioglitazon dan bij gliclazide.

In een placebogecontroleerde studie werden patiënten met onvoldoende glykemische regulering ondanks een drie maanden durende optimalisatieperiode voor insuline gerandomiseerd toegewezen

aan pioglitazon of placebo, voor een duur van 12 maanden. Bij de patiënten die pioglitazon ontvingen, werd een gemiddelde verlaging van HbA1c waargenomen van 0,45% vergeleken met patiënten die uitsluitend insuline bleven gebruiken, en een verlaging van de insulinedosis in de met pioglitazon behandelde groep.

Uit HOMA-analyse blijkt dat pioglitazon de bètacelfunctie verbetert en eveneens de insulinegevoeligheid verhoogt. Klinische studies die twee jaar duurden hebben bewezen dat dit effect gehandhaafd wordt.

In klinische studies die één jaar duurden zorgde pioglitazon consistent voor een statistisch significante vermindering van de albumine/creatinine ratio vergeleken met de uitgangswaarde.

Het effect van pioglitazon (45 mg monotherapie versus placebo) werd onderzocht in een kleinschalige studie van 18 weken bij type 2 diabetes patiënten. Pioglitazon werd in verband gebracht met significante gewichtstoename. Het visceraal vet nam significant af, terwijl er een toename was van de hoeveelheid extra-abdominaal vet. Vergelijkbare veranderingen in de verdeling van lichaamsvet bij pioglitazon zijn gepaard gegaan met een verbetering van de insulinegevoeligheid. Bij de meeste klinische studies werd in vergelijking met placebo, een verminderd totaal aantal plasma triglyceriden en vrije vetzuren en verhoogde HDL-cholesterol waarden waargenomen, met kleine maar niet statistisch significante verhogingen van LDL-cholesterol waarden.

Bij klinische studies tot een duur van twee jaar, verminderde pioglitazon het totaal gehalte aan triglyceriden en vrije vetzuren in het plasma, en verhoogde pioglitazon de HDL-cholesterol waarden, vergeleken met placebo, metformine of gliclazide. Pioglitazon veroorzaakte geen statistisch significante verhogingen van LDL-cholesterol waarden, vergeleken met placebo, terwijl verminderingen werden waargenomen met metformine en gliclazide. Bij een studie van 20 weken verminderde pioglitazon zowel het nuchtere triglyceridegehalte als postprandiale hypertriglyceridemie, door een effect op zowel geabsorbeerde als door de lever gesynthetiseerde triglyceriden. Deze effecten waren onafhankelijk van het effect van pioglitazon op de glykemie en waren statistisch significant verschillend ten opzichte van glibenclamide.

In het PROactive onderzoek, een cardiovasculair outcome-onderzoek van 5238 patiënten met type 2 diabetes mellitus en een bestaande ernstige macrovasculaire aandoening, werd na randomisatie pioglitazon of placebo maximaal 3,5 jaar lang toegevoegd aan een bestaande antidiabetische en cardiovasculaire behandeling. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 62 jaar en de gemiddelde duur van de diabetes was 9,5 jaar. Circa eenderde van de patiënten ontving insuline in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat. Om voor inclusie in aanmerking te komen moesten één of meer van de volgende factoren op de patiënten van toepassing zijn: myocardiinfarct, beroerte, percutane cardiale interventie of coronaire arteriële bypass-graft, acuut coronair syndroom, coronaire vaatziekte of perifere arteriële obstructieve aandoening. Bijna de helft van de patiënten had een myocardiinfarct in de voorgeschiedenis en circa 20% had een beroerte gehad. Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie voldeed aan ten minste twee van de inclusiecriteria met betrekking tot de cardiovasculaire voorgeschiedenis. Vrijwel alle patiënten (95%) gebruikten cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, calciumkanaalblokkers, nitraten, diuretica, aspirine [acetylsalicylzuur], statinen, fibraten).

Ondanks het feit dat het onderzoek faalde in zijn primaire eindpunt, dat was samengesteld uit alle mortaliteitsoorzaken, niet-fataal myocardiinfarct, beroerte, acuut coronair syndroom, ernstige beenamputatie, coronaire revascularisatie en beenrevascularisatie, suggereerden de resultaten dat er geen lange termijn cardiovasculaire bezorgdheid is betreffende het gebruik van pioglitazon. Dit ondanks het feit dat de incidentie van oedeem, gewichtstoename en hartfalen verhoogd was. Er werd geen verhoging waargenomen in de mortaliteit bij het falen van de hartfunctie.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met pioglitazon in alle subgroepen van pediatrische patiënten met Type 2

Diabetes Mellitus(zie rubriek 4.2 voor informatie over het pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt pioglitazon snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties van onveranderd pioglitazon worden gewoonlijk binnen 2 uur na toediening bereikt. Proportionele toename van de plasmaconcentratie werden waargenomen voor doses van 2-60 mg. Steady state wordt na 4-7 dagen inname bereikt. Herhaalde inname leidt niet tot een accumulatie van de verbinding of metabolieten. De absorptie wordt niet door voedselinname beïnvloed. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 80%.

Distributie

Het geschatte distributievolume bij mensen bedraagt 0,25 l/kg.

Pioglitazon en alle actieve metabolieten worden extensief aan plasmaproteïne gebonden (> 99%).

Biotransformatie

Pioglitazon wordt extensief door de lever gemetaboliseerd door hydroxylatie van alifatische methyleengroepen. Dit gebeurt voornamelijk door middel van het cytochroom P450 2C8 hoewel andere iso-vormen er in mindere mate bij betrokken kunnen zijn. Drie van de zes geïdentificeerde metabolieten zijn actief (M-II, M-III en M-IV). Lettende op de activiteit, concentratie en eiwitbinding, dragen pioglitazon en metaboliet M-III in gelijke mate bij een gelijkwaardige bijdrage aan de effectiviteit. Op basis hiervan is de bijdrage van M-IV aan de effectiviteit ongeveer het drievoudige ten opzichte van die van pioglitazon, terwijl de relatieve effectiviteit van M-II minimaal is.

In vitro-studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat pioglitazon enig subtype van het cytochroom P450 remt. Inductie van de belangrijkste induceerbare P450-isoenzymen bij de mens, cytochromen 1A, 2C8/9 en 3A4, is niet aangetoond.

Interactiestudies hebben laten zien dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) of met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou leiden tot respectievelijk een toename en een afname van de plasmaconcentratie van pioglitazon (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gemerkt pioglitazon bij de mens, werd het gemerkte pioglitazon voornamelijk in de faeces (55%) en een geringere hoeveelheid in de urine (45%) teruggevonden. Bij dieren kon slechts een kleine hoeveelheid onveranderd pioglitazon in de urine en faeces worden gevonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd pioglitazon bij de mens bedraagt 5 tot 6 uur en van de totale actieve metabolieten 16 tot 23 uur.

Oudere patiënten

Steady-state farmacokinetiek voor patiënten van de 65jaar en ouder, en jonge personen is vergelijkbaar.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierdysfunctie zijn de plasmaconcentraties van pioglitazon en de metabolieten lager dan die bij personen met een normale nierfunctie, maar de orale klaring van de oorspronkelijke substantie is vergelijkbaar. De concentratie vrij (ongebonden) pioglitazon is daarom onveranderd.

Leverinsufficiëntie

De totale plasmaconcentratie van pioglitazon is onveranderd, maar het distributievolume ligt hoger. De intrinsieke klaring is daarom lager en gaat gepaard met een hogere fractie aan ongebonden pioglitazon.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies werd na herhaalde toediening aan muizen, ratten, honden en apen, telkens een verhoging van het plasmavolume geconstateerd met daarmee gepaard gaande hemodilutie, anemie en reversibele excentrische harthypertrofie. Ook werden een verhoogde vetdepositie en infiltratie waargenomen.

Deze bevindingen werden bij alle species waargenomen bij plasmaconcentraties die kleiner of gelijk waren aan viermaal de klinische blootstelling. Vertraagde groei bij de foetus was duidelijk in dierstudies met pioglitazon. Dit was toe te schrijven aan de werking van pioglitazon door vermindering van de maternale hyperinsulinemie en toename van de insulineresistentie die optreedt gedurende de zwangerschap, waarbij de beschikbaarheid van metabole substraten voor de groei van de foetus wordt gereduceerd.

Bij onderzoek aan de hand van een uitgebreide reeks aan in vitro- en in vivo-testen bleek pioglitazon niet genotoxisch te zijn. Bij ratten die gedurende een periode van maximaal 2 jaar met pioglitazon werden behandeld, werd een verhoogd aantal gevallen van hyperplasie (mannetjes en vrouwtjes) en tumoren (mannetjes) van het epitheel van de urineblaas geconstateerd.

De vorming en aanwezigheid van nierstenen met bijbehorende irritatie en hyperplasie werd naar rizen beracht als het basismechanisme voor de geobserveerde tumorigene reactie in de mannelijke rat. Een mechanistisch onderzoek gedurende 24 maanden in mannelijke ratten toonde aan dat de toediening van pioglitazon resulteerde in een verhoogde incidentie van hyperplastische veranderingen aan de blaas. Verzuring door de inname van voedsel deed de incidentie van tumoren significant verminderen, maar niet geheel verdwijnen. De aanwezigheid van microkristallen versterkte de hyperplastische reactie, maar werd niet gezien als de primaire oorzaak van hyperplastische veranderingen. De relevantie voor de mens – van deze tumorigene bevinding in de mannelijke rat – kan niet worden uitgesloten.

Er werd geen tumorigene respons vastgesteld bij muizen van beider geslachten. Bij honden of apen die gedurende maximaal 12 maanden waren behandeld met pioglitazon werd geen hyperplasie van de urineblaas geconstateerd.

In een diermodel van familiale adenomateuze polypose (FAP) verhoogde de behandeling met twee andere thiazolidinedionen de multiplicitéit van tumoren in het colon. De relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Environmental Risk Assessment (ERA –Milieu- en effectbeoordeling): er worden geen milieu-effecten verwacht als gevolg van het klinisch gebruik van pioglitazon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC-Al folie): 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 tabletten in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

14 tabletten: EU/1/11/721/008

28 tabletten: EU/1/11/721/009

30 tabletten: EU/1/11/721/010

56 tabletten: EU/1/11/721/011

60 tabletten: EU/1/11/721/012

90 tabletten: EU/1/11/721/013

98 tabletten: EU/1/11/721/014

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/3/2012

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paglitaz 45 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 45 mg pioglitazon (in de vorm van het hydrochloridezout).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Iedere tablet bevat 264,68 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte ronde tabletten met afgeronde kanten en een merkteken "45" op één zijde van de tablet (diameter 10,0 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pioglitazon is geïndiceerd als tweede- of derdelijnsbehandeling van type 2 diabetes mellitus zoals hieronder beschreven:

als **monotherapie**

- bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks een dieet en lichaamsbeweging, en voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie.

als **dubbele orale therapie** in combinatie met

- metformine, bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks monotherapie met metformine in een maximaal verdraagbare dosis;
- een sulfonylureumderivaat, alleen bij volwassen patiënten die intolerantie vertonen voor metformine of voor wie metformine gecontraïndiceerd is, met onvoldoende glykemische controle ondanks monotherapie met een sulfonylureumderivaat in een maximaal verdraagbare dosis.

als **drievoudige orale therapie** in combinatie met

- metformine en een sulfonylureumderivaat, bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks dubbele orale therapie.
- Pioglitazon is eveneens geïndiceerd voor gebruik in combinatie met insuline bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus met onvoldoende glykemische controle tijdens insulinebehandeling voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intoleranties (zie rubriek 4.4).

Na start van de behandeling met pioglitazon moet de werkzaamheid ervan (bijvoorbeeld reductie in HbA1c) binnen 3 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Bij patiënten die onvoldoende reageren moet de behandeling worden gestaakt. Vanwege de mogelijke risico's bij langdurig gebruik moet de

voorschrijver tijdens regelmatige vervolgafspraken opnieuw vaststellen of de patiënt nog baat heeft bij de behandeling met pioglitazon (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met pioglitazon kan worden gestart met een dosis van 15 mg of 30 mg éénmaal per dag. De dosis kan stapsgewijs worden verhoogd tot eenmaal per dag 45 mg.

In combinatie met insuline kan de huidige insulinedosis worden voortgezet bij aanvang van de behandeling met pioglitazon. Bij een melding van de patiënt over hypoglykemie moet de insulinedosis worden verlaagd.

Speciale patiëntenpopulaties

Oudere patiënten

Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Artsen moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk verhogen, vooral wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline (zie rubriek 4.4 Vochtretentie en hartfalen).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (creatinineklaring > 4 ml/min) (zie rubriek 5.2). Er is geen informatie beschikbaar m.b.t. dialysepatiënten, daarom dient pioglitazon bij deze patiënten niet te worden gebruikt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Pioglitazon dient niet te worden gebruikt bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pioglitaz bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Pioglitazon tabletten worden eenmaal daags oraal, met of zonder voedsel, ingenomen. Tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Pioglitazon is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV)
- verminderde leverfunctie
- diabetische ketoacidose
- actieve blaaskanker of een voorgeschiedenis van blaaskanker
- niet-onderzochte, macroscopische hematurie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vochtretentie en hartfalen

Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Wanneer patiënten behandeld worden die minstens één risicofactor hebben voor de ontwikkeling van congestief hartfalen (bijvoorbeeld een eerder hartinfarct of symptomatisch coronair lijden of bij ouderen), zouden artsen moeten beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk opvoeren. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename of oedeem, zeker patiënten met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen gerapporteerd van hartfalen bij gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem, wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline. Aangezien insuline en pioglitazon beide zijn geassocieerd met vochtretentie, kan gelijktijdige toediening het risico op oedeem vergroten. Postmarketing gevallen van perifeer oedeem en hartfalen werden eveneens gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig pioglitazon en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen gebruikten, met inbegrip van selectieve COX-2-remmers. Pioglitazon dient te worden gestaakt als er verslechtering in de cardiale status optreedt.

Een onderzoek naar de cardiovasculaire gevolgen bij pioglitazon werd uitgevoerd bij patiënten jonger dan 75 jaar met type 2 diabetes mellitus en een bestaande ernstige macrovasculaire aandoening. Pioglitazon of placebo werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica en cardiovasculaire therapie gedurende maximaal 3,5 jaar. Deze studie liet een toename zien van de meldingen van hartfalen, hoewel dit niet leidde tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek.

Ouderen

Gebruik in combinatie met insuline moet bij ouderen met voorzichtigheid worden overwogen vanwege een verhoogd risico op ernstig hartfalen.

Met het oog op leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, breuken en hartfalen) moet de balans van voordelen en risico's zorgvuldig worden overwogen, zowel vóór als tijdens de behandeling bij ouderen.

Blaaskanker

In een meta-analyse van gecontroleerde klinische studies met pioglitazon werd blaaskanker vaker gerapporteerd in de pioglitazongroep (19 gevallen onder 12506 patiënten, 0,15%) dan in de controlegroep (7 gevallen onder 10212 patiënten, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029). Na uitsluiting van alle patiënten die, ten tijde van de diagnose blaaskanker, minder dan één jaar aan de studiemedicatie waren blootgesteld, bleven er nog 7 patiënten met blaaskanker (0,06%) in de pioglitazongroep over en 2 patiënten (0,02%) in de controlegroep. Beschikbare epidemiologische data wijzen ook op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld worden met pioglitazon, vooral bij patiënten die het langst behandeld zijn en met de hoogste cumulatieve dosissen. Een risico na kortdurende behandeling kan niet worden uitgesloten.

Risicofactoren voor blaaskanker moeten worden beoordeeld voor het opstarten van een behandeling met pioglitazon (risico's zijn leeftijd, voorgeschiedenis van roken, blootstelling aan een aantal beroeps- of chemotherapeutische middelen zoals cyclofosfamide, of eerdere behandeling met bestraling in het bekkengebied). Elke macroscopische hematurie moet worden onderzocht alvorens behandeling met pioglitazon te starten.

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als macroscopische hematurie of andere symptomen zoals dysurie of urinaire urgentie zich tijdens de behandeling ontwikkelen.

Controle van leverfuncties

In zeldzame gevallen is hepatocellulaire disfunctie gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring (zie rubriek 4.8). Het wordt daarom aanbevolen dat bij patiënten die behandeld worden met pioglitazon periodieke controle van leverenzymen plaatsvindt. Leverenzymen dienen te worden gecontroleerd voor aanvang van behandeling met pioglitazon bij alle patiënten. Behandeling met pioglitazon moet niet worden gestart bij patiënten met verhoogde uitgangswaarden van leverenzymen (ALT > 2,5 maal bovengrens van normaalwaarde) of met andere aanwijzingen voor een leveraandoening.

Na aanvang van behandeling met pioglitazon wordt aanbevolen om op basis van een klinische beoordeling regelmatig leverenzymen te controleren. Als ALT-waarden tijdens behandeling met pioglitazon zijn verhoogd tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde dient bepaling van de leverenzymen zo snel mogelijk herhaald te worden. Als ALT-waarden boven 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde blijven, dient behandeling te worden gestaakt. Als patiënten symptomen ontwikkelen die leverdisfunctie doen vermoeden, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, moeheid, anorexia en/of donkere urine kunnen vallen, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. De beslissing om behandeling van de patiënt met pioglitazon voort te zetten dient plaats te vinden op basis van een klinische beoordeling in afwachting van laboratoriumuitslagen. Als geelzucht wordt waargenomen dient behandeling met het geneesmiddel te worden gestaakt.

Gewichtstoename

In klinische studies met pioglitazon werd dosisgerelateerde gewichtstoename aangetoond, welke te wijten kan zijn aan een door opstapeling van vet en in sommige gevallen geassocieerd kan zijn met vochtretentie. In sommige gevallen kan gewichtsvermeerdering een symptoom zijn van hartfalen, daarom dient gewicht nauwkeurig te worden opgevolgd. Deel van de behandeling van diabetes bestaat uit dieetmaatregelen. Aan patiënten dient het advies te worden gegeven om zich strikt aan een calorie-gecontroleerd dieet te houden.

Hematologie

Tijdens therapie met pioglitazon was er een kleine afname in de gemiddelde hemoglobinewaarde (4% relatieve afname) en hematocriet (4,1% relatieve afname), die consistent was met hemodilutie. Soortgelijke veranderingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met metformine (hemoglobinewaarde 3–4 % en hematocriet 3,6–4,1 % relatieve afname) en, in mindere mate, bij patiënten behandeld met een sulfonylureumderivaat en insuline (hemoglobinewaarde 1–2% en hematocriet 1–3,2% relatieve afname) in vergelijkende, gecontroleerde studies met pioglitazon.

Hypoglykemie

Als gevolg van een verhoogde insulinesensitiviteit, kunnen patiënten die pioglitazon krijgen in een dubbele of drievoudige orale therapie met een sulfonylureumderivaat, of een dubbele therapie met insuline, risico lopen op een dosisgerelateerde hypoglykemie. Het kan dan noodzakelijk zijn de dosis sulfonylureumderivaat of insuline te verlagen.

Oogaandoeningen

Post-marketing meldingen van nieuw ontstaan of verslechterend diabetisch maculair oedeem met afname van de gezichtscherpte zijn gerapporteerd met thiazolidinedionen, waaronder pioglitazon. Veel van deze patiënten meldden gelijktijdig perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er wel of niet een directe relatie bestaat tussen pioglitazon en maculair oedeem maar voorschrijvers dienen alert te zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem als patiënten visusstoornissen melden: een geschikte oftalmologische verwijzing dient overwogen te worden.

Overigen

Er werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij vrouwen in een gepoolde analyse

van bijwerkingen van botfracturen vanuit gerandomiseerde, gecontroleerde dubbel geblindeerde studies bij meer dan 8100 met pioglitazon en 7400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar.

Fracturen werden waargenomen bij 2,6% van de vrouwen die pioglitazon namen vergeleken met 1,7% van de vrouwen die behandeld werden met een comparator. Er werd geen verhoogd aantal fracturen gevonden bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,3%) vergeleken met een comparator (1,5%).

De incidentie was 1,9 fracturen per 100 patiëntenjaren bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon ten opzichte van 1,1 fracturen per 100 patiëntenjaren in de groep met een comparator. Het extra risico op fracturen dat werd waargenomen bij vrouwen behandeld met pioglitazon is op basis van deze gegevens 0,8 fracturen per 100 patiëntenjaren van gebruik.

In de 3,5 jaar durende cardiovasculair-risicostudie (PROactive) hadden 44/870 (5,1%: 1,0 fracturen per 100 patiëntenjaren) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5%: 0,5 fracturen per 100 patiëntenjaren) van de vrouwelijke patiënten die behandeld werden met een comparator. Er werd geen verhoogde mate van fracturen waargenomen bij de behandeling met pioglitazon (1,7%) vergeleken met een comparator (2,1%).

Sommige epidemiologische studies suggereerden een vergelijkbare stijging van het risico op fracturen bij zowel mannen als vrouwen.

Het risico op fracturen moet in overweging worden genomen bij patiënten die langdurig behandeld worden met pioglitazon.

Als gevolg van de versterking van de werking van insuline, kan behandeling met pioglitazon er bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom toe leiden dat er weer een ovulatie optreedt. Bij deze patiënten bestaat de kans om zwanger te raken. Patiënten dienen op de hoogte te zijn van de kans op zwangerschap en als een patiënte zwanger wil worden of wordt, dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.6).

Pioglitazon dient met zorg te worden toegediend bij gelijktijdige toediening van cytochroom P450 2C8-remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) of -inductoren (bijvoorbeeld rifampicine). Glykemische controle dient nauwlettend te worden gevolgd. Een dosisaanpassing van pioglitazon binnen het aanbevolen doseringsbereik of aanpassingen van de diabetesbehandeling moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Pioglitaz tabletten bevatten lactosemonohydraat en mogen daarom niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties heeft aangetoond dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met een sulfonyleumderivaat lijkt de farmacokinetiek van het sulfonyleumderivaat niet te beïnvloeden. Studies bij mensen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor inductie van de belangrijkste induceerbare cytochromen P450, 1A, 2C8/9 en 3A4. *In vitro*-studies hebben geen remming van enig subtype van het cytochroom P450 aangetoond. Interacties met door deze enzymen gemetaboliseerde stoffen, bijvoorbeeld orale anticonceptiva; cyclosporine; calciumantagonisten en HMGCoA-reductaseremmers zijn niet te verwachten.

Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een drievoudige toename van de AUC van pioglitazon. Aangezien er een kans bestaat op een toename van dosisgerelateerde ongewenste effecten, kan verlaging van de dosis pioglitazon noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Een nauwgezette opvolging van de

glykemische controle dient dan te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van pioglitazon met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een daling met 54% van de AUC van pioglitazon. Bij gelijktijdige toediening van rifampicine moet de dosis pioglitazon mogelijk worden verhoogd. Een nauwgezette opvolging van de glykemische controle dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens bij de mens om de veiligheid van pioglitazon tijdens de zwangerschap te bepalen. In dierstudies met pioglitazon werd een vertraagde groei van de foetus aangetoond. Dit wordt toegeschreven aan het feit dat pioglitazon bij het moederdier de hyperinsulinemie en de verhoogde insulineresistentie tijdens de zwangerschap vermindert, waardoor de beschikbaarheid van metabolische substraten voor de groei van de foetus lager is. Het is onduidelijk in hoeverre dit mechanisme relevant is bij mensen en daarom dient pioglitazon tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt.

Borstvoeding

Pioglitazon is aangetroffen in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of pioglitazon bij de mens wordt uitgescheiden met de moedermelk. Daarom dient pioglitazon niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren werd geen effect op copulatie, impregnatie of vruchtbaarheidsindex aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pioglitazon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter patiënten die een verminderd zicht ervaren dienen voorzichtig te zijn met autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die meer gemeld werden ($> 0,5\%$) dan placebo en meer dan één enkel geval bij patiënten die pioglitazon kregen tijdens dubbelblinde studies zijn hieronder weergegeven als MedDRA voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

- zeer vaak ($\geq 1/10$);
- vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);
- soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);
- zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);
- zeer zelden ($< 1/10.000$);
- onbekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare data).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en ernst.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime	
		Combinatie

	Mono- therapie	met metfor- mine	met sulfo- nylureum	met metformine en sulfo- nylureum	met insuline
Infecties en parasitaire aandoeningen					
bovenste luchtweginfectie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
bronchitis					vaak
sinusitis	soms	soms	soms	soms	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					
anemie		vaak			
Immuunsysteemaandoeningen					
hypersensitiviteit en allergische reacties ¹	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					
hypoglykemie			soms	zeer vaak	vaak
toegenomen eetlust			soms		
Zenuwstelselaandoeningen					
hypoasthenie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
hoofdpijn		vaak	soms		
duizeligheid			vaak		
insomnia	soms	soms	soms	soms	soms
Oogaandoeningen					
stoornis van het gezichtsvermogen ²	vaak	vaak	soms		
macula oedeem ³	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen					
vertigo			soms		
Hartaandoeningen					
harfalen ⁴					vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					
blaaskanker	soms	soms	soms	soms	soms
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum-					

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
aandoeningen					
dyspnoe					vaak
Maagdarmstelsel aandoeningen					
flatulentie		soms	vaak		
Huid- en onderhuidaandoeningen					
zweten			soms		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
botfractuur ⁵	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
arthralgie		vaak		vaak	vaak
rugpijn					vaak
Nier- en urine­wegaandoeningen					
haematurie		vaak			
glycosurie			soms		
proteïnurie			soms		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
erectiele disfunctie		vaak			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen					
oedeem					zeer vaak
vermoeidheid			soms		
Onderzoeken					
gewichtstoename ⁶	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
verhoging van creatininefosfo-kinase in het bloed				vaak	
verhoogd lactaat dehydrogenase			soms		
verhoogd alanineaminotransferase ⁷	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

¹ Na het op de markt brengen van pioglitazon werden er meldingen van hypersensitiviteitsreacties bij

patiënten gemaakt. Deze reacties omvatten anafylaxie, angio-oedeem en urticaria.

² Stoornissen van het gezichtsvermogen worden vooral in het begin van de behandeling gemeld en hangen samen met veranderingen in bloedglucose vanwege een tijdelijke verandering van de oogboldruk en brekingsindex van de lens zoals ook wordt waargenomen bij andere hypoglykemische geneesmiddelen.

³ Oedeem werd gemeld bij 6-9% van de patiënten die gedurende één jaar behandeld werden met pioglitazon in gecontroleerde klinische studies. De percentages voor oedeem waren 2-5% in de vergelijkende groepen (sulfonylureumderivaten, metformine). De meldingen van oedeem waren in het algemeen licht tot matig van aard en leidden gewoonlijk niet tot het staken van de behandeling.

⁴ Bij gecontroleerde, klinische studies was de incidentie van meldingen van hartfalen dezelfde bij behandeling met pioglitazon als bij de behandelingsgroep met placebo, metformine en een sulfonylureumderivaat, maar was verhoogd in combinatietherapie met insuline. In een uitkomstonderzoek bij patiënten met een bestaande macrovasculaire aandoening, was de incidentie van ernstig hartfalen 1,6% hoger met pioglitazon dan met placebo, wanneer het werd toegevoegd aan een therapie die ook insuline bevatte. Echter, dit leidde niet tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek. In dit onderzoek werd, bij patiënten die pioglitazon en insuline kregen toegediend, een groter percentage van patiënten met hartfalen geobserveerd in de groep van patiënten van 65 jaar en ouder vergeleken met deze jonger dan 65 jaar (9,7% in vergelijking met 4,0%). Bij patiënten die insuline gebruikten zonder pioglitazon was de incidentie van hartfalen 8,2% in de patiëntengroep van 65 jaar en ouder vergeleken met 4,0% in de patiëntengroep jonger dan 65 jaar. Hartfalen is gemeld bij het gebruik van pioglitazon sinds het op de markt werd gebracht, en frequenter wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

⁵ Een gepoolde analyse van gemelde bijwerkingen van botfracturen werd uitgevoerd vanuit gerandomiseerde, comparator-gecontroleerde dubbel geblindeerde studies bij meer dan 8100 met pioglitazon en 7400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar. Een hogere incidentie van fracturen werd waargenomen bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon (2,6%) versus een comparator (1,7%). Er werd geen verhoogd aantal fracturen waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,3%) versus een comparator (1,5%).

In de 3,5 jaar durende PROactive studie hadden 44/870 (5,1%) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5%) van de vrouwelijke patiënten behandeld met een comparator. Er werd geen verhoogd aantal botbreuken waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,7%) vergeleken met een comparator (2,1%).

⁶ Bij actieve comparator-gecontroleerde klinische studies was de gemiddelde gewichtstoename met pioglitazon, dat als monotherapie gegeven werd, 2–3 kg in één jaar. Dit is vergelijkbaar met de gewichtstoename waargenomen in een actieve vergelijkende groep behandeld met een sulfonylureumderivaat. In combinatiestudies leidde pioglitazon, toegevoegd aan metformine, tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,5 kg in één jaar en toegevoegd aan een sulfonylureumderivaat tot een gemiddelde gewichtstoename van 2,8 kg in één jaar. In vergelijkende groepen leidde toevoeging van een sulfonylureumderivaat aan metformine tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,3 kg en toevoeging van metformine aan een sulfonylureumderivaat tot een gemiddeld gewichtsverlies van 1,0 kg.

⁷ De incidentie van verhoogde ALT-waarden groter dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde, was bij klinische studies met pioglitazon gelijk aan die van placebo, maar minder dan die waargenomen bij een vergelijkende groep met metformine of een sulfonylureumderivaat. De gemiddelde waarden van leverenzymen namen af bij behandeling met pioglitazon. Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie zijn waargenomen tijdens postmarketing ervaring. Hoewel er in zeldzame gevallen een fatale afloop is gemeld, is een oorzakelijk verband niet aangetoond.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

In klinisch onderzoek hebben patiënten hogere doses pioglitazon ingenomen dan de aanbevolen hoogste dosis van 45 mg per dag. De hoogst gemelde dosis van 120 mg per dag gedurende vier dagen, en vervolgens 180 mg per dag gedurende zeven dagen werd niet in verband gebracht met welke symptomen dan ook.

Hypoglykemie kan in combinatie met sulfonylureumderivaten of insuline voorkomen.

Behandeling

Bij overdosis dienen symptomatische en algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor diabetes, bloedglucose verlagende geneesmiddelen, excl. insuline; ATC-code: A10BG03.

Werkingsmechanisme

Het effect van pioglitazon kan worden gemedieerd door een vermindering van de insulineresistentie. Bij dieren lijkt de werking van pioglitazon te zijn gebaseerd op activering van specifieke nucleaire receptoren (peroxisome proliferator activated receptor gamma), wat leidt tot een hogere insulinegevoeligheid van de lever-, vet- en skeletspiercellen. Behandeling met pioglitazon heeft laten zien dat de glucose-uitstoot van de lever wordt verminderd en de afvoer van perifere glucose bij insulineresistentie wordt verhoogd.

Pharmacodynamische effecten

Zowel nuchter als na de maaltijd werd een verbetering geconstateerd van de glykemische controle bij patiënten met type 2-diabetes mellitus. De verbeterde glykemische controle gaat gepaard met een vermindering van insulineconcentraties in plasma zowel op nuchter als na de maaltijd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinische studie met pioglitazon versus gliclazide in monotherapie werd uitgebreid tot twee jaar om de tijd tot falen van de behandeling te bepalen (gedefinieerd als het optreden van $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ na de eerste zes maanden therapie). Kaplan-Meier-analyse toonde een kortere tijd tot falen van de behandeling aan bij patiënten behandeld met gliclazide, vergeleken met pioglitazon. Na twee jaar hield de glykemische controle (gedefinieerd als $HbA_{1c} < 8,0\%$) aan bij 69% van de patiënten behandeld met pioglitazon, vergeleken met 50% van de patiënten op gliclazide. In een twee jaar durende studie naar combinatietherapie, waarin pioglitazon vergeleken werd met gliclazide wanneer het werd toegevoegd aan metformine, was de glykemische controle gemeten als gemiddelde verandering van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde na één jaar vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. De mate van verslechtering van het HbA_{1c} gedurende het tweede jaar was minder bij pioglitazon dan bij gliclazide.

In een placebogecontroleerde studie werden patiënten met onvoldoende glykemische regulering ondanks een drie maanden durende optimalisatieperiode voor insuline gerandomiseerd toegewezen aan pioglitazon of placebo, voor een duur van 12 maanden. Bij de patiënten die pioglitazon ontvingen, werd een gemiddelde verlaging van HbA_{1c} waargenomen van 0,45% vergeleken met patiënten die

uitsluitend insuline bleven gebruiken, en een verlaging van de insulinedosis in de met pioglitazon behandelde groep.

Uit HOMA-analyse blijkt dat pioglitazon de bètacelfunctie verbetert en eveneens de insulinegevoeligheid verhoogt. Klinische studies die twee jaar duurden hebben bewezen dat dit effect gehandhaafd wordt.

In klinische studies die één jaar duurden zorgde pioglitazon consistent voor een statistisch significante vermindering van de albumine/creatinine ratio vergeleken met de uitgangswaarde.

Het effect van pioglitazon (45 mg monotherapie versus placebo) werd onderzocht in een kleinschalige studie van 18 weken bij type 2 diabetes patiënten. Pioglitazon werd in verband gebracht met significante gewichtstoename. Het visceraal vet nam significant af, terwijl er een toename was van de hoeveelheid extra-abdominaal vet. Vergelijkbare veranderingen in de verdeling van lichaamsvet bij pioglitazon zijn gepaard gegaan met een verbetering van de insulinegevoeligheid. Bij de meeste klinische studies werd in vergelijking met placebo, een verminderde totaal aantal plasma triglyceriden en vrije vetzuren en verhoogde HDL-cholesterol waarden waargenomen, met kleine maar niet statistisch significante verhogingen van LDL-cholesterol waarden.

Bij klinische studies tot een duur van twee jaar, verminderde pioglitazon het totaal gehalt aan triglyceriden en vrije vetzuren in het plasma, en verhoogde pioglitazon de HDL-cholesterol waarden, vergeleken met placebo, metformine of gliclazide. Pioglitazon veroorzaakte geen statistisch significante verhogingen van LDL-cholesterol waarden, vergeleken met placebo, terwijl verminderingen werden waargenomen met metformine en gliclazide. Bij een studie van 20 weken verminderde pioglitazon zowel het nuchtere triglyceridegehalte als postprandiale hypertriglyceridemie, door een effect op zowel geabsorbeerde als door de lever gesynthetiseerde triglyceriden. Deze effecten waren onafhankelijk van het effect van pioglitazon op de glykemie en waren statistisch significant verschillend ten opzichte van glibenclamide.

In het PROactive onderzoek, een cardiovasculair outcome-onderzoek van 5238 patiënten met type 2 diabetes mellitus en een bestaande ernstige macrovasculaire aandoening, werd na randomisatie pioglitazon of placebo maximaal 3,5 jaar lang toegevoegd aan een bestaande antidiabetische en cardiovasculaire behandeling. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 62 jaar en de gemiddelde duur van de diabetes was 9,5 jaar. Circa eenderde van de patiënten ontving insuline in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat. Om voor inclusie in aanmerking te komen moesten één of meer van de volgende factoren op de patiënten van toepassing zijn: myocardinfarct, beroerte, percutane cardiale interventie of coronaire arteriële bypass-graft, acuut coronair syndroom, coronaire vaatziekte of perifere arteriële obstructieve aandoening. Bijna de helft van de patiënten had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en circa 20% had een beroerte gehad. Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie voldeed aan ten minste twee van de inclusiecriteria met betrekking tot de cardiovasculaire voorgeschiedenis. Vrijwel alle patiënten (95%) gebruikten cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, calciumkanaalblokkers, nitraten, diuretica, aspirine [acetylsalicylzuur], statinen, fibraten).

Ondanks het feit dat het onderzoek faalde in zijn primaire eindpunt, dat was samengesteld uit alle mortaliteitsoorzaken, niet fataal myocardinfarct, beroerte, acuut coronair syndroom, ernstige beenamputatie, coronaire revascularisatie en beenrevascularisatie, suggereerden de resultaten dat er geen lange termijn cardiovasculaire bezorgdheid is betreffende het gebruik van pioglitazon. Dit ondanks het feit dat de incidentie van oedeem, gewichtstoename en hartfalen verhoogd was. Er werd geen verhoging waargenomen in de mortaliteit bij het falen van de hartfunctie.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met pioglitazon in alle subgroepen van pediatrische patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt pioglitazon snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties van onveranderd pioglitazon worden gewoonlijk binnen 2 uur na toediening bereikt. Proportionele toename van de plasmaconcentratie werden waargenomen voor doses van 2-60 mg. Steady state wordt na 4-7 dagen inname bereikt. Herhaalde inname leidt niet tot een accumulatie van de verbinding of metabolieten. De absorptie wordt niet door voedselinname beïnvloed. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 80%.

Distributie

Het geschatte distributievolume bij mensen bedraagt 0,25 l/kg.

Pioglitazon en alle actieve metabolieten worden extensief aan plasmaproteïne gebonden (> 99%).

Biotransformatie

Pioglitazon wordt extensief door de lever gemetaboliseerd door hydroxylatie van alifatische methyleengroepen. Dit gebeurt voornamelijk door middel van het cytochroom P450 2C8 hoewel andere iso-vormen er in mindere mate bij betrokken kunnen zijn. Drie van de zes geïdentificeerde metabolieten zijn actief (M-II, M-III en M-IV). Lettende op de activiteit, concentratie en eiwitbinding, dragen pioglitazon en metaboliet M-III in gelijke mate bij aan de effectiviteit. Op basis hiervan is de bijdrage van M-IV aan de effectiviteit ongeveer het drievoudige ten opzichte van die van pioglitazon, terwijl de relatieve effectiviteit van M-II minimaal is.

In vitro-studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat pioglitazon enig subtype van het cytochroom P450 remt. Inductie van de belangrijkste induceerbare P450-isoenzymen bij de mens, cytochromen 1A, 2C8/9 en 3A4, is niet aangetoond.

Interactiestudies hebben laten zien dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) of met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou leiden tot respectievelijk een toename en een afname van de plasmaconcentratie van pioglitazon (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gemerkt pioglitazon bij de mens, werd het gemerkte pioglitazon voornamelijk in de faeces (55%) en een geringere hoeveelheid in de urine (45%) teruggevonden. Bij dieren kon slechts een kleine hoeveelheid onveranderd pioglitazon in de urine en faeces worden gevonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd pioglitazon bij de mens bedraagt 5 tot 6 uur en van de totale actieve metabolieten 16 tot 23 uur.

Oudere patiënten

De steady-state farmacokinetiek voor patiënten van 65 jaar en ouder, en jonge personen is vergelijkbaar.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn de plasmaconcentraties van pioglitazon en de metabolieten lager dan die bij personen met een normale nierfunctie, maar de orale klaring van de oorspronkelijke substantie is vergelijkbaar. De concentratie vrij (ongebonden) pioglitazon is daarom onveranderd.

Leverinsufficiëntie

De totale plasmaconcentratie van pioglitazon is onveranderd, maar het distributievolume ligt hoger. De intrinsieke klaring is daarom lager en gaat gepaard met een hogere fractie aan ongebonden pioglitazon.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies werd na herhaalde toediening aan muizen, ratten, honden en apen, telkens een verhoging van het plasmavolume geconstateerd met daarmee gepaard gaande hemodilutie, anemie en reversibele excentrische harthypertrofie. Ook werden een verhoogde vetdepositie en infiltratie waargenomen.

Deze bevindingen werden bij alle species waargenomen bij plasmaconcentraties die kleiner of gelijk waren aan viermaal de klinische blootstelling. Vertraagde groei bij de foetus was duidelijk in dierstudies met pioglitazon. Dit was toe te schrijven aan de werking van pioglitazon door vermindering van de maternale hyperinsulinemie en toename van de insulineresistentie die optreedt gedurende de zwangerschap, waarbij de beschikbaarheid van metabole substraten voor de groei van de foetus wordt gereduceerd.

Bij onderzoek aan de hand van een uitgebreide reeks aan in vitro- en in vivo-testen bleek pioglitazon niet genotoxisch te zijn. Bij ratten die gedurende een periode van maximaal 2 jaar met pioglitazon werden behandeld, werd een verhoogd aantal gevallen van hyperplasie (mannetjes en vrouwtjes) en tumoren (mannetjes) van het epitheel van de urineblaas geconstateerd.

De vorming en aanwezigheid van nierstenen met bijbehorende irritatie en hyperplasie werd naar rozen gebracht als het basismechanisme voor de geobserveerde tumorogene reactie in de mannelijke rat. Een mechanistisch onderzoek gedurende 24 maanden in mannelijke ratten toonde aan dat de toediening van pioglitazon resulteerde in een verhoogde incidentie van hyperplastische veranderingen aan de blaas. Verzuring door de inname van voedsel deed de incidentie van tumoren significant verminderen, maar niet geheel verdwijnen. De aanwezigheid van microkristallen versterkte de hyperplastische reactie, maar werd niet gezien als de primaire oorzaak van hyperplastische veranderingen. De relevantie voor de mens – van deze tumorogene bevinding in de mannelijke rat – kan niet worden uitgesloten.

Er werd geen tumorogene respons vastgesteld bij muizen van beider geslachten. Bij honden of apen die gedurende maximaal 12 maanden waren behandeld met pioglitazon werd geen hyperplasie van de urineblaas geconstateerd.

In een diermodel van familiale adenomateuze polypose (FAP) verhoogde de behandeling met twee andere thiazolidinedionen de multipliciteit van tumoren in het colon. De relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Environmental Risk Assessment (ERA –Milieu- en effectbeoordeling): er worden geen milieu-effecten verwacht als gevolg van het klinisch gebruik van pioglitazon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC-Al folie): 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 tabletten in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

14 tabletten: EU/1/11/721/015

28 tabletten: EU/1/11/721/016

30 tabletten: EU/1/11/721/017

56 tabletten: EU/1/11/721/018

60 tabletten: EU/1/11/721/019

90 tabletten: EU/1/11/721/020

98 tabletten: EU/1/11/721/021

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/3/2012

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

Op het moment van toekenning van de handelsvergunning is indiening van een periodiek veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel niet verplicht. De vergunninghouder moet echter voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen indienen als het middel voorkomt op de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder voorziet in een lespakket gericht naar alle artsen van wie wordt verwacht dat zij Pioglitazon voorschrijven/gebruiken. Voorafgaand aan de verdeling van de handleiding voor de voorschrijver in elke lidstaat, moet de vergunninghouder het eens zijn met de nationale bevoegde autoriteit voor wat betreft inhoud en vorm van het educatief materiaal, tesamen met een communicatieplan.

- Dit lespakket is gericht op versterking van het bewustzijn van belangrijke geïdentificeerde risico's van blaaskanker en hartfalen en de algemene aanbevelingen bedoeld om de voordelen- en risicomarge te optimaliseren op niveau van de patiënt.
- Het artsen lespakket moet bevatten: De samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter, en een handleiding voor de voorschrijver.

De Handleiding voor de Voorschrijver moet het volgende benadrukken:

- Patiëntenselectiecriteria die bepalen dat Pioglitazon niet dient te worden gebruikt als eerstelijnsbehandeling en die de noodzaak van regelmatige herziening van de behandeling beklemtonen.
- Het risico van blaaskanker en relevant risico-minimalisatie advies.
- Het risico van hartfalen en relevant risico-minimalisatie advies.
- Voorzichtigheid bij gebruik bij ouderen ten aanzien van leeftijd gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, breuken en hartfalen).

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN PLOOIDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paglitaz 15 mg tabletten

Pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
60 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

14 tabletten: EU/1/11/721/001
28 tabletten: EU/1/11/721/002
30 tabletten: EU/1/11/721/003
56 tabletten: EU/1/11/721/004
60 tabletten: EU/1/11/721/005
90 tabletten: EU/1/11/721/006
98 tabletten: EU/1/11/721/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Paglitaz 15 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paglitaz 15 mg tabletten

Pioglitazon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN PLOOIDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paglitaz 30 mg tabletten

Pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
60 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

14 tabletten: EU/1/11/721/008
28 tabletten: EU/1/11/721/009
30 tabletten: EU/1/11/721/010
56 tabletten: EU/1/11/721/011
60 tabletten: EU/1/11/721/012
90 tabletten: EU/1/11/721/013
98 tabletten: EU/1/11/721/014

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Paglitaz 30 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paglitaz 30 mg tabletten

Pioglitazon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN PLOOIDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paglitaz 45 mg tabletten

Pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
60 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

14 tabletten: EU/1/11/721/015
28 tabletten: EU/1/11/721/016
30 tabletten: EU/1/11/721/017
56 tabletten: EU/1/11/721/018
60 tabletten: EU/1/11/721/019
90 tabletten: EU/1/11/721/020
98 tabletten: EU/1/11/721/021

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Paglitaz 45 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paglitaz 45 mg tabletten

Pioglitazon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruik(st)er

Paglitaz 15 mg tabletten

Pioglitazon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Paglitaz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

1. Wat is Paglitaz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Paglitaz bevat pioglitazon. Het is een geneesmiddel tegen diabetes (antidiabeticum) en wordt gebruikt ter behandeling van type 2 (niet-insuline afhankelijk) diabetes, wanneer metformine niet geschikt is of niet voldoende heeft gewerkt. Dit is de diabetes die zich voornamelijk ontwikkelt bij volwassenen.

Als u type 2 diabetes heeft reguleert Paglitaz het glucosegehalte in uw bloed waardoor uw lichaam beter gebruik kan maken van de insuline die door uw lichaam wordt geproduceerd.

Drie tot zes maanden nadat u bent gestart met de inname, zal uw arts controleren of Paglitaz effect heeft.

Paglitaz alleen kan worden gebruikt bij patiënten die niet in staat zijn metformine in te nemen en bij patiënten bij wie een behandeling bestaande uit dieet en lichaamsbeweging de bloedsuikerspiegel niet onder controle kan brengen. Het kan ook worden toegevoegd aan andere behandelingen (zoals metformine, sulfonyleureum of insuline) die de bloedsuikerspiegel niet voldoende onder controle kunnen brengen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u lijdt aan hartfalen of ooit eerder aan hartfalen hebt geleden.
- als u een leverziekte heeft.
- als u een keto-acidose heeft gehad als gevolg van de diabetes (een complicatie van diabetes meteen snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken).
- als u blaaskanker heeft of ooit heeft gehad.
- als u bloed in de urine heeft en wanneer dit niet werd gecontroleerd door uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u vocht vasthoudt (vochttretentie) of hartproblemen heeft, in het bijzonder indien u ouder bent dan 75 jaar. Vertel het uw arts als u geneesmiddelen neemt tegen ontsteking omdat deze

- ook aanleiding kunnen geven tot het vasthouden van vocht en zwelling kunnen veroorzaken.
- als u een bijzonder soort diabetische oogziekte heeft die maculair oedeem wordt genoemd (zwelling van de achterzijde van het oog).
- als u cysten heeft op uw eierstokken (polycystische ovarium syndroom). Er zou een toegenomen kans kunnen zijn op zwangerschap omdat een eisprong opnieuw mogelijk is wanneer u Paglitaz gebruikt. Indien dit op u van toepassing is, dient u gebruik te maken van geschikte voorbehoedsmiddelen om de mogelijkheid van een ongeplande zwangerschap te voorkomen.
- als u problemen heeft met uw lever of hart. Voordat u begint met het innemen van Paglitaz wordt er bij u een bloedmonster genomen om de leverfunctie te controleren. Deze controle moet met tussenpozen worden herhaald. Sommige patiënten die werden behandeld met Paglitaz en al langer type 2 diabetes mellitus en een aandoening aan het hart hadden of eerder een beroerte hadden doorgemaakt, ontwikkelden hartfalen. Raadpleeg uw arts zodra u symptomen ervaart van hartfalen zoals ongebruikelijke kortademigheid of een snelle gewichtstoename of een plaatselijke zwelling (oedeem).

Als u Paglitaz samen neemt met andere geneesmiddelen voor diabetes, kan het sneller voorkomen dat uw bloedglucosespiegel daalt tot onder het normale niveau (hypoglycemie).

U kunt ook een vermindering in het aantal rode bloedcellen ervaren (anemie).

Botbreuken

Een verhoogd aantal botbreuken werd waargenomen bij patiënten, voornamelijk vrouwen die pioglitazon gebruikten. Uw arts houdt hier rekening mee, wanneer deze uw diabetes behandelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik bij kinderen onder 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Paglitaz nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U kunt normaal doorgaan met het gebruik van andere geneesmiddelen, wanneer u Paglitaz gebruikt. Echter er zijn enkele geneesmiddelen die waarschijnlijk invloed hebben op de hoeveelheid suiker in uw bloed:

- gemfibrozil (voor het verlagen van een hoog cholesterolgehalte)
- rifampicine (voor het behandelen van infecties, tuberculose)

Informeer uw arts of apotheker indien u (één van) deze geneesmiddelen gebruikt. Uw bloedsuikergehalte zal worden gecontroleerd en mogelijk wordt de dosis van Paglitaz aangepast.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt uw tabletten met of zonder voedsel innemen. U dient de tablet in te slikken met een glas water.

Zwangerschap en borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal u adviseren met dit geneesmiddel te stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Pioglitazon beïnvloedt uw vermogen om een auto te besturen of machines te bedienen niet, maar let op indien u een afwijkend zicht ervaart.

Pioglitazone Krka bevat lactosemonohydraat.

Indien uw arts u heeft verteld dat u intolerantie heeft voor bepaalde suikers, neem contact op met uw arts voordat u Paglitaz inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Eén tablet met 15 mg pioglitazon dient eenmaal per dag te worden ingenomen. Indien noodzakelijk, kan uw arts een andere dosering voorschrijven. Als u het idee heeft dat het effect van Paglitaz onvoldoende is, vertel dit dan aan uw arts.

Wanneer Paglitaz in combinatie wordt ingenomen met andere geneesmiddelen ter behandeling van diabetes (zoals insuline, chloorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide), zal uw arts u meedelen of u de dosering van de andere geneesmiddelen dient te verminderen.

Uw arts zal vragen om gedurende de behandeling met Paglitaz regelmatig een bloedtest bij u af te nemen. Hierna zal dit met regelmatige pauzes plaatsvinden. Dit is om na te gaan of uw lever normaal functioneert.

Indien u een diabetesdieet volgt, dient u dit voort te zetten terwijl u Paglitaz gebruikt. Uw lichaamsgewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd, vertel het uw arts als uw gewicht is toegenomen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik bij kinderen onder 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Indien u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, of indien iemand anders of een kind het geneesmiddel inneemt, dient u onmiddellijk een arts of apotheker te raadplegen. Uw bloedsuikerspiegel kan dalen onder het normale niveau en kan weer worden verhoogd door de inname van suiker. U wordt aangeraden om enkele suikerbevattende producten bij u te dragen: suikerklontjes, snoepjes, koekjes of vruchtensap met suiker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem Paglitaz dagelijks in, zoals voorgeschreven. Indien u echter een dosis vergeet, neemt u de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Paglitaz dient iedere dag te worden ingenomen om op de juiste manier te werken. Indien u stopt met het gebruik van Paglitaz, kan uw bloedsuiker stijgen. Raadpleeg uw arts voordat u stopt met deze behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Patiënten hadden met name last van de volgende ernstige bijwerkingen:

Hartfalen werd vaak gemeld (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers) bij patiënten die Paglitaz gebruikten in combinatie met insuline. De symptomen bestonden uit ongebruikelijke kortademigheid of snelle gewichtstoename of lokale zwelling (oedeem). Als u last krijgt van één van deze bijwerkingen, vooral wanneer u ouder bent dan 65, dient u onmiddellijk medisch advies in te winnen.

Blaaskanker kwam soms voor (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers) bij patiënten die

Paglitaz innemen. Teken en symptomen zijn bloed in de urine, pijn bij het plassen of een plotselinge behoefte om te plassen. Als u één van deze bijwerkingen ervaart, raadpleeg uw arts dan zo snel mogelijk.

Lokale zwelling (oedeem) is ook zeer vaak gemeld bij patiënten die Paglitaz gebruiken in combinatie met insuline. Als u last krijgt van deze bijwerking, dient u zo snel mogelijk een arts te raadplegen.

Botbreuken zijn vaak gemeld (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers) bij vrouwelijke patiënten die Paglitaz innemen. Als u deze bijwerking, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Wazig zicht door zwelling (of vloeistof) aan de achterkant van het oog is eveneens gemeld bij patiënten die Paglitaz gebruiken (frequentie niet bekend). Als u deze symptomen voor het eerste ervaart, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. Als u al last heeft van wazig zicht en de symptomen worden erger, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Allergische reacties werden gemeld (frequentie niet bekend) bij patiënten die Paglitaz innemen. Indien u een ernstige allergische reactie heeft waaronder netelroos en het opzwellen van het gezicht, de lippen, de tong of de keel die moeilijkheden om te ademen of te slikken kan veroorzaken, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en raadpleeg uw arts zo vlug mogelijk.

De andere bijwerkingen die door sommige patiënten die Paglitaz gebruiken, werden ervaren, zijn:

vaak (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)

- luchtweginfectie
- verstoord zicht
- gewichtstoename
- gevoelloosheid

soms (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- ontsteking van de sinusholten (sinusitis)
- slapeloosheid (insomnia)

niet bekend (frequentie kan niet worden vastgesteld uit de beschikbare gegevens)

- verhoogd aantal leverenzymen
- allergische reacties

De overige bijwerkingen die zijn waargenomen bij enkele patiënten die Paglitaz gebruiken in combinatie met andere geneesmiddelen tegen diabetes zijn:

zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- afgenomen bloedsuikerwaarden (hypoglykemie)

vaak (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- duizeligheid
- pijn in de gewrichten
- impotentie
- rugpijn
- kortademigheid
- een lichte afname in aantallen rode bloedcellen
- winderigheid

soms (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- suiker in de urine, eiwitten in de urine
- verhoogd aantal enzymen
- duizeligheid (vertigo)
- zweten

- vermoeidheid
- toegenomen eetlust

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking en de blister na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarinstructies.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in Paglitaz is pioglitazon. Iedere tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride).
- De andere stoffen zijn lactosemonohydraat, hydroxypropylcellulose (E463), carmellose-natrium en magnesiumstearaat (E572).

Hoe ziet Paglitaz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten met afgeronde kanten en een merkteken "15" op één zijde van de tablet (diameter 7,0 mm).

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 tabletten in een doosje. Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruik(st)er

Paglitaz 30 mg tabletten

Pioglitazon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Paglitaz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

1. Wat is Paglitaz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Paglitaz bevat pioglitazon. Het is een geneesmiddel tegen diabetes (antidiabeticum) en wordt gebruikt ter behandeling van type 2 (niet-insuline afhankelijk) diabetes, wanneer metformine niet geschikt is of niet voldoende heeft gewerkt. Dit is de diabetes die zich voornamelijk ontwikkelt bij volwassenen.

Als u type 2 diabetes heeft reguleert Paglitaz het glucosegehalte in uw bloed waardoor uw lichaam beter gebruik kan maken van de insuline die door uw lichaam wordt geproduceerd.

Drie tot zes maanden nadat u bent gestart met de inname, zal uw arts controleren of Paglitaz effect heeft.

Paglitaz alleen kan worden gebruikt bij patiënten die niet in staat zijn metformine in te nemen en bij patiënten bij wie een behandeling bestaande uit dieet en lichaamsbeweging de bloedsuikerspiegel niet onder controle kon brengen. Het kan ook worden toegevoegd aan andere behandelingen (zoals metformine, sulfonyleureum of insuline) die de bloedsuikerspiegel niet voldoende onder controle kunnen brengen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch bent één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u lijdt aan hartfalen of ooit eerder aan hartfalen hebt geleden.
- als u een leverziekte heeft.
- als u een keto-acidose heeft gehad als gevolg van de diabetes (een complicatie van diabetes met een snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken).
- als u blaaskanker heeft of ooit heeft gehad.
- als u bloed in de urine heeft en wanneer dit niet werd gecontroleerd door uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u vocht vasthoudt (vochtretenie) of hartproblemen heeft in het bijzonder indien u ouder bent dan 75 jaar. Vertel het uw arts als u geneesmiddelen neemt tegen ontsteking omdat deze ook

- aanleiding kunnen geven tot het vasthouden van vocht en zwelling kunnen veroorzaken.
- als u een bijzonder soort diabetische oogziekte heeft die maculair oedeem wordt genoemd (zwelling van de achterzijde van het oog).
- als u cysten heeft op uw eierstokken (polycystische ovarium syndroom). Er zou een toegenomen kans kunnen zijn op zwangerschap omdat een eisprong opnieuw mogelijk is zijn wanneer u Paglitaz gebruikt. Indien dit op u van toepassing is, dient u gebruik te maken van geschikte voorbehoedsmiddelen om de mogelijkheid van een ongeplande zwangerschap te voorkomen.
- als u problemen heeft met uw lever of hart. Voordat u begint met het innemen van Paglitaz wordt er bij u een bloedmonster genomen om de leverfunctie te controleren. Deze controle moet met tussenpozen worden herhaald. Sommige patiënten die werden behandeld met Paglitaz en al langer type 2 diabetes mellitus en een aandoening aan het hart hadden of eerder een beroerte hadden doorgemaakt, ontwikkelden hartfalen. Raadpleeg uw arts zodra u symptomen ervaart van hartfalen zoals ongebruikelijke kortademigheid of een snelle gewichtstoename of een plaatselijke zwelling (oedeem).

Als u Paglitaz samen neemt met andere geneesmiddelen voor diabetes, kan het sneller voorkomen dat uw bloedglucosespiegel daalt tot onder het normale niveau (hypoglycemie).

U kunt ook een vermindering in het aantal rode bloedcellen ervaren (anemie).

Botbreuken

Een verhoogd aantal botbreuken werd waargenomen bij patiënten, voornamelijk vrouwen die pioglitazon gebruikten. Uw arts houdt hier rekening mee, wanneer deze uw diabetes behandelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik bij kinderen onder 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Paglitaz nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U kunt normaal doorgaan met het gebruik van andere geneesmiddelen, wanneer u Paglitaz gebruikt. Echter er zijn enkele geneesmiddelen die waarschijnlijk invloed hebben op de hoeveelheid suiker in uw bloed:

- gemfibrozil (voor het verlagen van een hoog cholesterolgehalte)
- rifampicine (voor het behandelen van infecties, tuberculose)

Informeer uw arts of apotheker indien u (één van) deze geneesmiddelen gebruikt. Uw bloedsuikergehalte zal worden gecontroleerd en mogelijk wordt de dosis van Paglitaz aangepast.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt uw tabletten met of zonder voedsel innemen U dient de tablet in te slikken met een glas water.

Zwangerschap en borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal u adviseren met dit geneesmiddel te stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Pioglitazon beïnvloedt uw vermogen om een auto te besturen of machines te bedienen niet, maar let op indien u een afwijkend zicht ervaart.

Pioglitazone Krka bevat lactosemonohydraat.

Indien uw arts u heeft verteld dat u intolerantie heeft voor bepaalde suikers, neem contact op met uw arts voordat u Paglitaz inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Eén tablet met 30 mg pioglitazon dient eenmaal per dag te worden ingenomen. Indien noodzakelijk, kan uw arts een andere dosering voorschrijven. Als u het idee heeft dat het effect van Paglitaz onvoldoende is, vertel dit dan aan uw arts.

Wanneer Paglitaz in combinatie wordt ingenomen met andere geneesmiddelen ter behandeling van diabetes (zoals insuline, chloorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide), zal uw arts u meedelen of u de dosering van de andere geneesmiddelen dient te verminderen.

Uw arts zal vragen om gedurende de behandeling met Paglitaz regelmatig een bloedtest bij u af te nemen. Hierna zal dit met regelmatige pauzes plaatsvinden. Dit is om na te gaan of uw lever normaal functioneert.

Indien u een diabetesdieet volgt, dient u dit voort te zetten terwijl u Paglitaz gebruikt. Uw lichaamsgewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd; vertel het uw arts als uw gewicht is toegenomen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik bij kinderen onder 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Indien u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, of indien iemand anders of een kind het geneesmiddel inneemt, dient u onmiddellijk een arts of apotheker te raadplegen. Uw bloedsuikerspiegel kan dalen onder het normale niveau en kan weer worden verhoogd door de inname van suiker. U wordt aangeraden om enkele suikerbevattende producten bij u te dragen: suikerklontjes, snoepjes, koekjes of vruchtensap met suiker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem Paglitaz dagelijks in, zoals voorgeschreven. Indien u echter een dosis vergeet, neemt u de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Paglitaz dient iedere dag te worden ingenomen om op de juiste manier te werken. Indien u stopt met het gebruik van Paglitaz, kan uw bloedsuiker stijgen. Raadpleeg uw arts voordat u stopt met deze behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Patiënten hadden met name last van de volgende ernstige bijwerkingen:

Hartfalen werd vaak gemeld (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers) bij patiënten die Paglitaz gebruikten in combinatie met insuline. De symptomen bestonden uit ongebruikelijke kortademigheid of snelle gewichtstoename of lokale zwelling (oedeem). Als u last krijgt van een van deze bijwerkingen, vooral wanneer u ouder bent dan 65, dient u onmiddellijk medisch advies in te winnen.

Blaaskanker kwam soms voor (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers) bij patiënten die

Paglitaz innemen. Teken en symptomen zijn bloed in de urine, pijn bij het plassen of een plotselinge behoefte om te plassen. Als u één van deze bijwerkingen ervaart, raadpleeg uw arts dan zo snel mogelijk.

Lokale zwelling (oedeem) is ook zeer vaak gemeld bij patiënten die Paglitaz gebruiken in combinatie met insuline. Als u last krijgt van deze bijwerking, dient u zo snel mogelijk een arts te raadplegen.

Botbreuken zijn vaak gemeld (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers) bij vrouwelijke patiënten die Paglitaz innemen. Als u deze bijwerking krijgt, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Wazig zicht door zwelling (of vloeistof) aan de achterkant van het oog is eveneens gemeld bij patiënten die Paglitaz gebruiken (frequentie niet bekend). Als u deze symptomen voor het eerst ervaart, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. Als u al last heeft van wazig zicht en de symptomen worden erger, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Allergische reacties werden gemeld (frequentie niet bekend) bij patiënten die Paglitaz innemen. Indien u een ernstige allergische reactie heeft waaronder netelroos en het opzwellen van het gezicht, de lippen, de tong of de keel die moeilijkheden om te ademen of te slikken kan veroorzaken, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en raadpleeg uw arts zo vlug mogelijk.

De andere bijwerkingen die door sommige patiënten die Paglitaz gebruiken, werden ervaren, zijn:

vaak (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)

- luchtweginfectie
- verstoord zicht
- gewichtstoename
- gevoelloosheid

soms (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- ontsteking van de sinusholten (sinusitis)
- slapeloosheid (insomnia)

niet bekend (frequentie kan niet worden vastgesteld uit de beschikbare gegevens)

- verhoogd aantal leverenzymen
- allergische reacties

De overige bijwerkingen die zijn waargenomen bij enkele patiënten die Paglitaz gebruiken in combinatie met andere geneesmiddelen tegen diabetes zijn:

zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- afgenomen bloedsuikerwaarden (hypoglykemie)

vaak (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- duizeligheid
- pijn in de gewrichten
- impotentie
- rugpijn
- kortademigheid
- een lichte afname in aantallen rode bloedcellen
- winderigheid

soms (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- suiker in de urine, eiwitten in de urine
- verhoogd aantal enzymen
- duizeligheid (vertigo)
- zweten

- vermoeidheid
- toegenomen eetlust

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden de verpakking en de blister na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarinstructies.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in Paglitaz is pioglitazon. Iedere tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).
- De andere stoffen zijn lactosemonohydraat, hydroxypropylcellulose (E463), carmellose natrium en magnesiumstearaat (E572).

Hoe ziet Paglitaz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten met afgeronde kanten (diameter 8,0 mm).

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 tabletten in een doosje. Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruik(st)er

Paglitaz 45 mg tabletten

Pioglitazon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Paglitaz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

1. Wat is Paglitaz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Paglitaz bevat pioglitazon. Het is een geneesmiddel tegen diabetes (antidiabeticum) en wordt gebruikt ter behandeling van type 2 (niet-insuline afhankelijk) diabetes, wanneer metformine niet geschikt is of niet voldoende heeft gewerkt. Dit is de diabetes die zich voornamelijk ontwikkelt bij volwassenen.

Als u type 2 diabetes heeft reguleert Paglitaz het glucosegehalte van uw bloed waardoor uw lichaam beter gebruik kan maken van de insuline die door uw lichaam wordt geproduceerd.

Drie tot zes maanden nadat u bent gestart met de inname, zal uw arts controleren of Paglitaz effect heeft.

Paglitaz alleen kan worden gebruikt bij patiënten die niet in staat zijn metformine in te nemen en bij patiënten bij wie een behandeling bestaande uit dieet en lichaamsbeweging de bloedsuikerspiegel niet onder controle kon brengen. Het kan ook worden toegevoegd aan andere behandelingen (zoals metformine, sulfonyleureum of insuline) die de bloedsuikerspiegel niet voldoende onder controle kunnen brengen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u lijdt aan hartfalen of ooit eerder aan hartfalen hebt geleden.
- als u een leverziekte heeft.
- als u een keto-acidose heeft gehad als gevolg van de diabetes (een complicatie van diabetes met een snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken).
- als u blaaskanker heeft of ooit heeft gehad.
- als u bloed in de urine heeft en wanneer dit niet werd gecontroleerd door uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u vocht vasthoudt (vochtretenie) of hartproblemen heeft in het bijzonder indien u ouder bent dan 75 jaar. Vertel het uw arts als u geneesmiddelen neemt tegen ontsteking omdat deze ook

- aanleiding kunnen geven tot het vasthouden van vocht en zwelling kunnen veroorzaken.
- als u een bijzonder soort diabetische oogziekte heeft die maculair oedeem wordt genoemd (zwelling van achterzijde van het oog).
- als u cysten heeft op uw eierstokken (polycystische ovarium syndroom). Er zou een toegenomen kans kunnen zijn op zwangerschap omdat een eisprong opnieuw mogelijk is wanneer u Paglitaz gebruikt. Indien dit op u van toepassing is, dient u gebruik te maken van geschikte voorbehoedsmiddelen om de mogelijkheid van een ongeplande zwangerschap te voorkomen.
- als u problemen heeft met uw lever of hart. Voordat u begint met het innemen van Paglitaz wordt er bij u een bloedmonster genomen om de leverfunctie te controleren. Deze controle moet met tussenpozen worden herhaald. Sommige patiënten die werden behandeld met Paglitaz en langer 2 diabetes mellitus en een aandoening aan het hart hadden of eerder een beroerte hadden doorgemaakt, ontwikkelden hartfalen. Raadpleeg uw arts zodra u symptomen ervaart van hartfalen zoals ongebruikelijke kortademigheid of een snelle gewichtstoename of een plaatselijke zwelling (oedeem).

Als u Paglitaz samen neemt met andere geneesmiddelen voor diabetes, kan het sneller voorkomen dat uw bloedglucosespiegel daalt tot onder het normale niveau (hypoglycemie).

U kunt ook een vermindering in het aantal rode bloedcellen ervaren (anemie).

Botbreuken

Een verhoogd aantal botbreuken werd waargenomen bij patiënten, voornamelijk vrouwen die pioglitazon gebruikten. Uw arts houdt hier rekening mee, wanneer deze uw diabetes behandelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik bij kinderen onder 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Paglitaz nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U kunt normaal doorgaan met het gebruik van andere geneesmiddelen, wanneer u Paglitaz gebruikt. Echter er zijn enkele geneesmiddelen die waarschijnlijk invloed hebben op de hoeveelheid suiker in uw bloed:

- gemfibrozil (voor het verlagen van een hoog cholesterolgehalte)
- rifampicine (voor het behandelen van infecties, tuberculose)

Informeer uw arts of apotheker indien u (één van) deze geneesmiddelen gebruikt. Uw bloedsuikergehalte zal worden gecontroleerd en mogelijk wordt de dosis van Paglitaz aangepast.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt uw tabletten met of zonder voedsel innemen U dient de tablet in te slikken met een glas water.

Zwangerschap en borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal u adviseren met dit geneesmiddel te stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Pioglitazon beïnvloedt uw vermogen om een auto te besturen of machines te bedienen niet, maar let op indien u een afwijkend zicht ervaart.

Pioglitazone Krka bevat lactosemonohydraat.

Indien uw arts u heeft verteld dat u intolerantie heeft voor bepaalde suikers, neem contact op met uw arts voordat u Paglitaz inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Eén tablet met pioglitazon 45 mg dient eenmaal per dag te worden ingenomen. Indien noodzakelijk, kan uw arts een andere dosering voorschrijven. Als u het idee heeft dat het effect van Paglitaz onvoldoende is, vertel dit dan aan uw arts.

Wanneer Paglitaz in combinatie wordt ingenomen met andere geneesmiddelen ter behandeling van diabetes (zoals insuline, chloorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide), zal uw arts u meedelen of u de dosering van de andere geneesmiddelen dient te verminderen.

Uw arts zal vragen om gedurende de behandeling met Paglitaz regelmatig een bloedtest bij u af te nemen. Hierna zal dit met regelmatige pauzes plaatsvinden. Dit is om na te gaan of uw lever normaal functioneert.

Indien u een diabetesdieet volgt, dient u dit voort te zetten terwijl u Paglitaz gebruikt. Uw lichaamsgewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd; vertel het uw arts als uw gewicht is toegenomen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik bij kinderen onder 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Indien u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, of indien iemand anders of een kind het geneesmiddel inneemt, dient u onmiddellijk een arts of apotheker te raadplegen. Uw bloedsuikerspiegel kan dalen onder het normale niveau en kan weer worden verhoogd door de inname van suiker. U wordt aangeraden om enkele suikerbevattende producten bij u te dragen: suikerklontjes, snoepjes, koekjes of vruchtensap met suiker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem Paglitaz dagelijks in, zoals voorgeschreven. Indien u echter een dosis vergeet, neemt u de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Paglitaz dient iedere dag te worden ingenomen om op de juiste manier te werken. Indien u stopt met het gebruik van Paglitaz, kan uw bloedsuiker stijgen. Raadpleeg uw arts voordat u stopt met deze behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Patiënten hadden met name last van de volgende ernstige bijwerkingen:

Hartfalen werd vaak gemeld (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers) bij patiënten die Paglitaz gebruikten in combinatie met insuline. De symptomen bestonden uit ongebruikelijke kortademigheid of snelle gewichtstoename of lokale zwelling (oedeem). Als u last krijgt van één van deze bijwerkingen, vooral wanneer u ouder bent dan 65, dient u onmiddellijk één.

Blaaskanker kwam soms voor (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers) bij patiënten die

Paglitaz innemen. Teken en symptomen zijn bloed in de urine, pijn bij het plassen of een plotselinge behoefte om te plassen. Als u een van deze bijwerkingen ervaart, raadpleeg uw arts dan zo snel mogelijk.

Lokale zwelling (oedeem) is ook zeer vaak gemeld bij patiënten die Paglitaz gebruiken in combinatie met insuline. Als u last krijgt van deze bijwerking, dient u zo snel mogelijk een arts te raadplegen.

Botbreuken zijn vaak gemeld (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers) bij vrouwelijke patiënten die Paglitaz innemen. Als u deze bijwerking krijgt, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Wazig zicht door zwelling (of vloeistof) aan de achterkant van het oog (frequentie niet bekend) is eveneens gemeld bij patiënten die Paglitaz gebruiken (frequentie niet bekend). Als u deze symptomen voor het eerst ervaart, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. Als u al last heeft van wazig zicht en de symptomen worden erger, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Allergische reacties werden gemeld (frequentie niet bekend) bij patiënten die Paglitaz innemen. Indien u een ernstige allergische reactie heeft waaronder netelroos en het opzwellen van het gezicht, de lippen, de tong of de keel die moeilijkheden om te ademen of te slikken kan veroorzaken, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en raadpleeg uw arts zo vlug mogelijk.

De andere bijwerkingen die door sommige patiënten die Paglitaz gebruiken, werden ervaren, zijn:

vaak (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)

- luchtweginfectie
- verstoord zicht
- gewichtstoename
- gevoelloosheid

soms (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- ontsteking van de sinusholten (sinusitis)
- slapeloosheid (insomnia)

niet bekend (frequentie kan niet worden vastgesteld uit de beschikbare gegevens)

- verhoogd aantal leverenzymen
- allergische reacties

De overige bijwerkingen die zijn waargenomen bij enkele patiënten die Paglitaz gebruiken in combinatie met andere geneesmiddelen tegen diabetes zijn:

zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- afgenomen bloedsuikerwaarden (hypoglykemie)

vaak (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- duizeligheid
- pijn in de gewrichten
- impotentie
- rugpijn
- kortademigheid
- een lichte afname in aantallen rode bloedcellen
- winderigheid

soms (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- suiker in de urine, eiwitten in de urine
- verhoogd aantal enzymen
- duizeligheid (vertigo)
- zweten

- vermoeidheid
- toegenomen eetlust

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking en de blister na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarinstructies.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in Paglitaz is pioglitazon. Iedere tablet bevat 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).
- De andere stoffen zijn lactosemonohydraat, hydroxypropylcellulose (E463), carmellose-natrium en magnesiumstearaat (E572).

Hoe ziet Paglitaz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten met afgeronde kanten en een merkteken "45" op één zijde van de tablet (diameter 10,0 mm).

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 tabletten in een doosje. Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd