

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten
Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten
Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten

Iedere tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride).

Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten

Iedere tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).

Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten

Iedere tablet bevat 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, convex en met het getal '15' aan één zijde en 'TEVA' aan de andere zijde.

Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, convex en met het getal '30' aan één zijde en 'TEVA' aan de andere zijde.

Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, convex en met het getal '45' aan één zijde en 'TEVA' aan de andere zijde.

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

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 (b.v. reductie in HbA_{1c}) 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 daarna regelmatig tijdens vervolgspraken opnieuw vaststellen of de patiënt baat heeft bij de behandeling met pioglitazon (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Er kan een behandeling met eenmaal daags 15 mg of 30 mg pioglitazon worden begonnen. De dosis kan stapsgewijs worden verhoogd tot eenmaal daags 45 mg.

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

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

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).

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Pioglitazon tabletten worden oraal in een eenmalige dosis, met of zonder voedsel, ingenomen. Tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Pioglitazon is gecontra-indiceerd 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 (b.v. een eerder hartinfarct of symptomatisch coronair lijden of een hoge leeftijd), 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, speciaal degenen met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen gerapporteerd van hartfalen bij gebruik van pioglitazon bij patiënten 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 cardiale status optreedt.

Een onderzoek met cardiovasculaire uitkomst voor pioglitazon is uitgevoerd bij patiënten onder 75 jaar met type 2 diabetes mellitus en preëxistente ernstige macrovasculaire ziekte. Pioglitazon of placebo werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica en cardiovasculaire therapie 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. Epidemiologische studies wezen ook op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld werden met pioglitazon, hoewel niet uit alle studies een statistisch significant verhoogd risico bleek.

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 aandrang tot urineren 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 aanwijzingen voor 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 leverdysfunctie vermoeden, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, moeheid, anorexia en/of donkere urine kunnen vallen, dienen leverenzymen te worden gecontroleerd. De beslissing om behandeling van de patiënt met pioglitazon voort te zetten dient plaats te vinden op 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 is dosisgerelateerde gewichtstoename voorgekomen, wat kan komen door opstapeling van vet en in sommige gevallen geassocieerd was met vochttretentie. In sommige gevallen kan gewichtvermeerdering een symptoom zijn van hartfalen, daarom dient gewicht nauwkeurig te worden gecontroleerd. Deel van de behandeling van diabetes is dieetmaatregelen. Patiënten dient het advies te worden gegeven om zich strikt aan een voorgeschreven dieet te houden.

Hematologie

Tijdens therapie met pioglitazon was er een kleine afname in gemiddelde hemoglobine (4% relatieve afname) en hematocriet (4,1% relatieve afname), die consistent was met hemodilutie. Soortgelijke veranderingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met metformine (hemoglobine 3-4% en hematocriet 3,6-4,1% relatieve afname) en, in mindere mate, bij patiënten behandeld met een sulfonylureumderivaat en insuline (hemoglobine 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 nieuwe of verslechterende diabetisch maculair oedeem met afname van de visus 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 bij vrouwen waargenomen 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 fractuurincidentie was 1,9 fracturen per 100 patiëntenjaren bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon ten opzicht 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) bij vrouwelijke patiënten die behandeld werden met een comparator. Er werd geen verhoogde mate van fracturen waargenomen bij de behandeling van 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 (zie rubriek 4.8).

Als gevolg van de versterking van de werking van insuline, kan behandeling met pioglitazon bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom ertoe 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 zwangerschap ontstaat, dient de behandeling te worden gestaakt (zie paragraaf 4.6).

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

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 sulfonylureumderivaat lijkt de farmacokinetiek van het sulfonylureumderivaat 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 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 potentieel sprake kan zijn van een toename van dosisgerelateerde ongewenste voorvallen, kan verlaging van de dosis pioglitazon noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Nauwlettend volgen 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 soms worden verhoogd. Nauwlettend volgen 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 het hyperinsulinisme 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 dierexperimenteel vruchtbaarheidsonderzoek werd geen effect op copulatie, impregnatie of vruchtbaarheidsindex aangetoond.

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

Pioglitazon Teva Pharma 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

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

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 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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare data). Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en vervolgens afnemende ernst.

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
Infecties en parasitaire aandoeningen					
bovenste luchtweginfectie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
bronchitis					vaak
sinusitis	soms	soms	soms	soms	soms
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					
blaaskanker	soms	soms	soms	soms	soms
Aandoeningen van					

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
het bloed en lymfevatenstelsel					
anemie		vaak			
Imuunsysteemaandoeningen					
hypersensitiviteit en allergische reacties ¹	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Stofwisselings- en voedingsstoornissen					
hypoglykemie			soms	zeer vaak	vaak
toegenomen eetlust			soms		
Aandoeningen van het zenuwstelsel					
hypoasthenie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
hoofdpijn		vaak	soms		
duizeligheid			vaak		
insomnia	soms	soms	soms	soms	soms
Aandoeningen van het oog					
stoornis van het gezichtsvermogen ²	vaak	vaak	soms		
macula oedeem	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Aandoeningen van het gehoor en evenwichtsorgaan					
vertigo			soms		
Hartaandoeningen					
hartfalen ³					vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
dyspnoe					vaak
Aandoeningen van het maagdarmsstelsel					
flatulentie		soms	vaak		
Aandoeningen van huid of onderhuid					
zweten			soms		
Aandoeningen van skeletspieren, bindweefsel en botten					
botfractuur ⁴	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
artralgie		vaak		vaak	vaak
rugpijn					vaak
Aandoeningen van de nieren en urinewegen					
hematurie		vaak			

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
glucosurie			soms		
proteïnurie			soms		
Aandoeningen van de geslachtsorganen en borsten					
erectiele disfunctie		vaak			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
oedeem ⁵					zeer vaak
vermoeidheid			soms		
Onderzoeken					
gewichtstoename ⁶	vaak	vaak	vaak	vaak vaak	vaak
verhoging van creatininefosfokinase in het bloed					
verhoogd lactaat dehydrogenase			soms		
verhoogd alanineaminotransferase ⁷	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend

Beschrijving van 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 gezwellenheid en brekingsindex van de lens zoals ook wordt waargenomen bij andere hypoglykemische geneesmiddelen.

³ 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 onderzoeksuitkomst van patiënten met een preëxistente macrovasculaire ziekte, 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 is, en frequenter wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

⁴ Er werd een verhoogde incidentie van botfracturen bij vrouwen waargenomen in een gepoolde analyse van gemelde 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. Een hogere incidentie van fracturen werd waargenomen bij vrouwen die pioglitazon innamen (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%). Postmarketing is er melding gemaakt van botbreuken bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

⁵ 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.

⁶ Bij gecontroleerde, klinische studies met vergelijkende, actieve geneesmiddelen 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 zijnde groter dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde, was bij klinische studies met pioglitazon gelijk met die van placebo, maar minder dan die waargenomen bij een vergelijkende groep van 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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. Symptomatische en algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Het effect van pioglitazon kan worden geneutraliseerd door een vermindering van de insulineresistentie. De werking van pioglitazon lijkt 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.

Er werd zowel op nuchtere maag als na de maaltijd een verbetering geconstateerd van de glykemische instelling bij patiënten met type 2-diabetes mellitus. De verbeterde glykemische instelling gaat gepaard met een vermindering van insulineconcentraties in plasma zowel op nuchtere maag als na de maaltijd. 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. Op het punt van 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 baseline 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 periode van insulineoptimalisatie 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, ondanks 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 baseline.

Het effect van pioglitazon (45 mg monotherapie versus placebo) werd onderzocht in een kleine 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, werden in vergelijking met placebo, verminderde totaal 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 de totaal plasma triglyceriden en vrije vetzuren, 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 bij metformine en gliclazide. Bij een studie van 20 weken verminderde pioglitazon zowel nuchtere triglyceriden 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 preëxistente 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 vaatziektel 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 op basis van de cardiale anamnese aan ten minste twee van de inclusiecriteria. Vrijwel alle patiënten (95%) ontvingen 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

De Europese Medicines Agency heeft afgezien van de verplichting om de resultaten van onderzoek met pioglitazon in alle subdivisies in de pediatrie groep met Type 2 Diabetes Mellitus in te dienen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over het gebruik bij kinderen.

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 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, geven pioglitazon en metaboliet M-III een gelijkwaardige bijdrage aan de effectiviteit. Op deze basis is de M-IV bijdrage voor 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 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 een toename respectievelijk 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.

Ouderen

Steady-state farmacokinetiek voor patiënten boven de 65 jaar en jonge personen is vergelijkbaar.

Nieraandoeningen

Bij patiënten met een nieraandoening 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.

Leveraandoeningen

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. Additioneel hieraan werd een verhoogde vetdepositie en infiltratie waargenomen. Deze bevindingen werden bij alle species waargenomen bij plasmaconcentraties die $\leq$ viermaal hoger waren dan 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 hyperinsulinisme 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 batterij van 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 van het epitheel van de urineblaas (mannetjes) geconstateerd.

De vorming en aanwezigheid van nierstenen met bijbehorende irritatie en hyperplasie werd gepostuleerd als het basismechanisme voor de geobserveerde tumorigene reactie in de mannelijke rat. Een mechanistisch onderzoek gedurende 24 maanden in mannelijke ratten liet zien 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 beiderlei geslacht. 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 tumormultipliciteit in het colon. De relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Milieu Effect Rapportage (MER): er worden geen milieu-effecten verwacht als gevolg van het klinisch gebruik van pioglitazon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Carmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen, verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 en 196 tabletten.

Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen, verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 en 196 tabletten.

50 x 1 tabletten in geperforeerde aluminium/aluminium eenheidsblisterverpakkingen.

Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen, verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 en 196 tabletten.

50 x 1 tabletten in geperforeerde aluminium/aluminium eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten
EU/1/12/758/001-010

Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten
EU/1/12/758/011-020
EU/1/12/758/031

Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten
EU/1/12/758/021-030
EU/1/12/758/032

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2012
Datum van laatste verlenging: 17 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <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 fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Operations Poland Sp z.o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle Strasse 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgarije

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te 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

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte 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-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP 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.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten
pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/12/758/001-010

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten
pioglitazon

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

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE (VOOR KALENDERVERPAKKINGEN)

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

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

Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten
pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
50 tabletten
56 tabletten
84 tabletten
90 tabletten
98 tabletten
112 tabletten
196 tabletten
50 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/12/758/011-020
EU/1/12/758/031

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten
pioglitazon

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

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE (VOOR KALENDERVERPAKKINGEN)

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

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

Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten
pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
50 tabletten
56 tabletten
84 tabletten
90 tabletten
98 tabletten
112 tabletten
196 tabletten
50 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/12/758/021-030
EU/1/12/758/032

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten
pioglitazon

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

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE (VOOR KALENDERVERPAKKINGEN)

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten
Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten
Pioglitazon Teva Pharma 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 veel 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 Pioglitazon Teva Pharma 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 Pioglitazon Teva Pharma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pioglitazon Teva Pharma bevat pioglitazon. Het is een geneesmiddel tegen diabetes en wordt gebruikt ter behandeling van type 2 (niet-insuline afhankelijk) diabetes bij volwassenen, 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 Pioglitazon Teva Pharma het glucosegehalte van uw bloed waardoor uw lichaam beter gebruik kan maken van de insuline die door uw lichaam wordt geproduceerd. Uw arts zal controleren of Pioglitazon Teva Pharma, 3 tot 6 maanden nadat u bent gestart met de inname, effect heeft.

Pioglitazon Teva Pharma kan ook 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 insuline wanneer de bloedsuikerspiegel niet voldoende onder controle gebracht kan worden.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 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 dat een snel gewichtsverlies, misselijkheid en braken veroorzaakt).
- Als u blaaskanker heeft of ooit heeft gehad.
- Als u bloed in de urine heeft wanneer dit niet werd gecontroleerd door uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt (zie ook rubriek 4).

- als u water vasthoudt (vochtrentie) of hartproblemen heeft, in het bijzonder indien u boven 75 jaar oud bent. 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 het achterste van het oog).
- als u cysten heeft op uw eierstokken (polycystische ovarium syndroom). Er zou een toegenomen kans kunnen zijn op zwangerschap omdat er een eisprong zou kunnen zijn wanneer u Pioglitazon Teva Pharma gebruikt. Indien dit op u van toepassing is, dient u gebruik te maken van adequate voorbehoedsmiddelen om de mogelijkheid van een ongeplande zwangerschap te voorkomen.
- als u problemen heeft met uw lever of hart.
Voordat u begint met het gebruik van Pioglitazon Teva Pharma wordt er bij u een bloedmonster genomen om de leverfunctie vast te stellen. Deze controle kan met tussenpozen worden herhaald. Sommige patiënten, met een al even durende type 2 diabetes mellitus en een aandoening aan het hart of een eerder doorgemaakte beroerte en behandeld met Pioglitazon Teva Pharma en insuline, ontwikkelen hartfalen. Raadpleeg uw arts zodra u symptomen ervaart van hartfalen zoals ongebruikelijke kortademigheid of een snelle gewichtstoename of een plaatselijke zwelling (oedeem).

Als u Pioglitazon Teva Pharma tezamen neemt met andere geneesmiddelen voor diabetes, kan het sneller voorkomen dat uw bloedglucosespiegel kan dalen tot onder het normale niveau (hypoglycemie).

U kunt een vermindering in het aantal bloedplaatjes 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 adolescenten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pioglitazon Teva Pharma 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 Pioglitazon Teva Pharma gebruikt. Echter er zijn enkele geneesmiddelen die waarschijnlijk invloed hebben op de hoeveelheid suiker in uw bloed:

- gemfibrozil (gebruikt bij cholesterolverlaging)
- rifampicine (gebruikt om tuberculose en andere infecties te behandelen)

Informeer uw arts of apotheker indien u (een van) deze gebruikt. Uw bloedglucose zal worden gecontroleerd en mogelijk wordt de dosis van Pioglitazon Teva Pharma aangepast.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt uw tabletten tijdens of na een maaltijd of met een lege maag zonder voedsel innemen. U dient de tablet door te slikken met een glas water.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

De gebruikelijke startdosering is één tablet van 15 mg of 30 mg pioglitazon eenmaal per dag. Uw arts kan de dosis verhogen tot maximaal 45 mg eenmaal per dag. Uw arts zal u vertellen welke dosis u moet gebruiken.

Als u het idee heeft dat het effect van Pioglitazon Teva Pharma onvoldoende is, vertel dit dan aan uw arts.

Wanneer Pioglitazon Teva Pharma 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 u vragen om gedurende de behandeling met Pioglitazon Teva Pharma regelmatig een bloedtest bij u af te nemen. Dit is om na te gaan of uw lever normaal functioneert.

Indien u een speciaal dieet voor diabetes volgt, dient u dit voort te zetten terwijl u Pioglitazon Teva Pharma gebruikt.

Uw lichaamsgewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd, vertel het uw arts als uw gewicht is toegenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Indien u per ongeluk teveel tabletten heeft ingenomen, of indien iemand anders of een kind het geneesmiddel inneemt, dient u onmiddellijk een arts of apotheker te raadplegen. Uw bloedglucosespiegel 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 Pioglitazon Teva Pharma 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

Pioglitazon Teva Pharma dient iedere dag te worden ingenomen om op de juiste manier te werken. Indien u stopt met het gebruik van Pioglitazon Teva Pharma, kan uw bloedglucose 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 (komt voor tot bij 1 van de 10 gebruikers) bij patiënten die pioglitazon 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 een arts te raadplegen.

Blaaskanker kwam soms voor (komt voor tot bij 1 van de 100 gebruikers) bij patiënten die pioglitazon 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 (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) bij patiënten die pioglitazon 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 (komt voor tot bij 1 van de 10 gebruikers) bij vrouwelijke patiënten die pioglitazon gebruiken. Ze zijn ook gemeld bij mannelijke patiënten (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) die pioglitazon innemen. Als u last krijgt van deze bijwerking, dient u zo snel mogelijk een arts te raadplegen.

Wazig zicht door zwelling (of vloeistof) aan de achterkant van het oog (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) is eveneens gemeld bij patiënten die pioglitazon gebruiken. Als u deze symptomen voor de eerste keer ervaart, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts. Als u al last heeft van wazig zicht en de symptomen worden erger, dient u zo snel mogelijk uw arts te raadplegen.

Allergische reacties werden gemeld (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) bij patiënten die pioglitazon 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 overige bijwerkingen die door sommige patiënten die pioglitazon hebben gebruikt, werden ervaren, zijn:

vaak (komt voor bij 1 van de 10 gebruikers)

- luchtweginfectie
- verstoord zicht
- gewichtstoename
- gevoelloosheid

soms (komt voor bij 1 van de 100 gebruikers)

- ontsteking van een bijholte van de neusholte (sinusitis)
- slapeloosheid (insomnia)

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

- verhoogd aantal leverenzymen
- allergische reacties

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

zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- afgenomen bloedsuikerwaarden (hypoglykemie)

vaak (komt voor bij 1 van de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- duizeligheid
- pijn in de gewrichten
- impotentie
- rugpijn

- kortademigheid
- een lichte afname in aantallen rode bloedcellen
- winderigheid

soms (komt voor bij 1 van de 100 gebruikers)

- glucose in de urine, eiwit 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. 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 middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking 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 bewaarcondities.

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 niet meer nodig zijn. 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 dit middel is pioglitazon.
Elke Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride).
Elke Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).
Elke Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tablet bevat 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, carmellosecalcium, hydroxypropylcellulose en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Pioglitazon Teva Pharma eruit en wat is de inhoud van de verpakking?

- Pioglitazon Teva Pharma 15 mg tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, bolrond en met het getal '15' aan één zijde en 'TEVA' aan de andere zijde.
- De tabletten worden geleverd in aluminium/aluminium blisterverpakkingen in verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 of 196 tabletten.
- Pioglitazon Teva Pharma 30 mg tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, bolrond en met het getal '30' aan één zijde en 'TEVA' aan de andere zijde.
- De tabletten worden geleverd in aluminium/aluminium blisterverpakkingen in verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 of 196 tabletten of 50 x 1 tablet in geperforeerde aluminium/aluminium eenheidsblisterverpakkingen.
- Pioglitazon Teva Pharma 45 mg tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond, bolrond en met het

- getal '45' aan één zijde en 'TEVA' aan de andere zijde.
- De tabletten worden geleverd in aluminium/aluminium blisterverpakkingen in verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 of 196 tabletten of 50 x 1 tablet in geperforeerde aluminium/aluminium eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Operations Poland Sp z.o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle Strasse 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgarije

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

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

SanoSwiss UAB
Litauen
Tel: +370 70001320

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd