

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 1 van 14

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pioglitazon Aurobindo 30 mg, tabletten

Pioglitazon Aurobindo 45 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).

Iedere tablet bevat 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere 30 mg tablet bevat 75,731 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

Iedere 45 mg tablet bevat 113,596 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Pioglitazon Aurobindo 30 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, afgeplatte, schuine kanten, ongecoate tabletten met de inscriptie "32" aan de ene kant en "H" aan de andere kant.

Pioglitazon Aurobindo 45 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, afgeplatte, schuine kanten, ongecoate tabletten met de inscriptie "33" aan de ene kant en "H" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pioglitazon is geïndiceerd voor de 2^e of 3^e lijnsbehandeling van type 2 diabetes mellitus:

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.

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 2 van 14

als **drievoudige orale therapie** in combinatie met

- metformine en een sulfonyleureumderivaat, 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 aanvang van de behandeling met pioglitazon moet de doeltreffendheid ervan (bv. reductie in HbA1c) binnen 3 tot 6 maanden worden vastgesteld. Bij patiënten die onvoldoende reageren, moet de behandeling worden gestaakt. Vanwege de mogelijke risico's bij langdurig gebruik moet de voorschrijver daarna regelmatig tijdens vervolgafspraken opnieuw vaststellen of de patiënt 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 15 mg of 30 mg eenmaal per dag. De dosis kan stapsgewijs worden verhoogd tot 45 mg eenmaal per dag.

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

Oudere patiënten

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 rubriek 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 rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pioglitazon Aurobindo 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 Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 3 van 14

Pioglitazon is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV)
- verminderde leverfunctie
- diabetische ketoacidose
- huidige 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. Post-marketing 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 pioglitazon groep 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 Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr. 1902	Pag. 4 van 14

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 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 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 het 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 caloriegecontroleerd 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 nieuw ontstaan of verslechterende 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

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 5 van 14

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 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 rubriek 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. Een dosisaanpassing van pioglitazon binnen het aanbevolen doseringsbereik of aanpassingen van de diabetesbehandeling moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Pioglitazon Aurobindo tabletten bevatten lactose monohydraat en mogen daarom niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucosegalactose 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 sulfonyleureumderivaat lijkt de farmacokinetiek van het sulfonyleureumderivaat 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.

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 6 van 14

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 Aurobindo 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 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 systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en vervolgens afnemende ernst.

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Monotherapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 7 van 14

Infecties en parasitaire aandoeningen					
bovenste luchtweginfectie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
bronchiis					vaak
sinusitis	soms	soms	soms	soms	soms
Neoplasmata,benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					
Blaaskanker	soms	soms	soms	soms	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					
anemie		vaak			
Imuunsysteemaandoeningen					
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	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					
vertigo			soms		
Hartaandoeningen					
hartfalen ³					vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
dyspnoe					vaak
Maagdarmstelselaandoeningen					
flatulentie		soms	vaak		
Huid en onderhuidaandoeningen					
zweten			soms		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					
botfractuur ⁴	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
arthralgie		vaak		vaak	vaak
rugpijn					vaak
Nier- en urinewegaandoeningen					
hematurie		vaak			
glucosurie			soms		
proteinurie			soms		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
erectiele disfunctie		vaak			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
oedeem ⁵					zeer vaak
vermoeidheid			soms		
Onderzoeken					
gewichtstoename ⁶	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
verhoging van creatininefosfokinase in het bloed				vaak	

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 8 van 14

verhoogd lactaat dehydrogenase			soms		
verhoogd alanine aminotransferase ⁷	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend

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 oogboldruk 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 sulfonyleureumderivaat, 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.

⁴

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%). 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 (sulfonyleureumderivaten, 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 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 sulfonyleureumderivaat. In combinatiestudies leidde pioglitazon, toegevoegd aan metformine, tot een

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 9 van 14

gemiddelde gewichtstoename van 1,5 kg in één jaar en toegevoegd aan een sulfonyleureumderivaat tot een gemiddelde gewichtstoename van 2,8 kg in één jaar. In vergelijkende groepen leidde toevoeging van een sulfonyleureumderivaat aan metformine tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,3 kg en toevoeging van metformine aan een sulfonyleureumderivaat 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 sulfonyleureumderivaat. 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 sulfonyleureumderivaten 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 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.

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. 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

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 10 van 14

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 periode van 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 kleine studie van 18 weken bij type 2 diabetespatiënten. 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-cholesterolwaarden.

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-cholesterolwaarden, 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 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 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

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 11 van 14

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

De Europese Geneesmiddelen Bureau heeft afgezien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pioglitazon Aurobindo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus in te dienen (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 toenames 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

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 12 van 14

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 boven de 65 jaar en jonge personen is vergelijkbaar.

Patiënten met nieraandoening

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.

Patiënten met leveraandoening

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 ≤ 4 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.

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 13 van 14

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Carmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pioglitazon Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtig/PVC/PVDC Aluminium doordrukstrips en HDPE flacon met een dop van polypropyleen.

Blisterverpakking: 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 of 196 tabletten

HDPE flesverpakkingen:

30 mg: 30 & 500 tabletten

45 mg: 30, 90 & 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

Pioglitazon Aurobindo 30, 45 mg, tabletten	RVG, 108655, 108656	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1902 Pag. 14 van 14

Pioglitazon Aurobindo 30 mg, tabletten
Pioglitazon Aurobindo 45 mg, tabletten

RVG 108655
RVG 108656

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 maart 2012.
Datum van laatste hernieuwing: 1 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 4 juli 2019