

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pioglitazon Sanovel 30 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere tablet bevat 75,74 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten aan een kant gemarkeerd met het cijfer '30'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

als **monotherapie**

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

als **dubbele orale therapie** in combinatie met

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

als **drievoudige orale therapie** in combinatie met

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

Na start van de behandeling met pioglitazon moet de werkzaamheid ervan (b.v. reductie in HbA1c) binnen 3 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Bij patiënten die onvoldoende reageren moet de

behandeling worden gestaakt. Vanwege de mogelijke risico's bij langdurig gebruik moet de voorschrijver 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 met een behandeling van 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

#### *Oudere patiënten*

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

#### *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 Sanovel 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 gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de 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 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, 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. 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 door 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. Beschikbare epidemiologische data wijzen ook op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld worden met pioglitazon, vooral bij patiënten die het langst behandeld zijn en met de hoogste cumulatieve dosis. Een risico na kortdurende behandeling kan niet worden uitgesloten.

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

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als macroscopische hematurie of andere symptomen zoals dysurie of 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 vochtretentie. 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 sulfonyleureumderivaat 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 sulfonyleureumderivaat of een dubbele therapie met insuline, risico lopen op een dosisgerelateerde hypoglykemie. Het kan dan noodzakelijk zijn de dosis sulfonyleureumderivaat of insuline te verlagen.

#### *Oogaandoeningen*

Post-marketing meldingen van 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%).

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

Als gevolg van de versterking van de werking van insuline, kan behandeling met pioglitazon 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. Rekening dient te worden gehouden met dosisaanpassing van pioglitazon binnen het aanbevolen doseringsbereik of aanpassingen van de diabetesbehandeling (zie rubriek 4.5).

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties heeft aangetoond dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met een 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.

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

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die meer gemeld werden (> 0,5%) dan placebo en meer dan één enkel geval bij patiënten die pioglitazon kregen tijdens dubbelblinde studies zijn hieronder weergegeven als MedDRA voorkeursterm per orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); onbekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare data). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en ernst.

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>					
bovenste luchtweginfectie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
bronchiïtis					vaak
sinusitis	soms	soms	soms	soms	soms
<b>Aandoeningen van het bloed en lymfevatensstelsel</b>					
anemie		vaak			

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
<b>Stofwisselings- en voedingsstoornissen</b>					
hypoglykemie			soms	zeer vaak	vaak
toegenomen eetlust			soms		
<b>Aandoeningen van het zenuwstelsel</b>					
hypoasthenie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
hoofdpijn		vaak	soms		
duizeligheid			vaak		
insomnia	soms	soms	soms	soms	soms
<b>Aandoeningen van het oog</b>					
stoornis van het gezichtsvermogen <sup>1</sup>	vaak	vaak	soms		
macula oedeem <sup>2</sup>	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
<b>Aandoeningen van het gehoor en evenwichtsorgaan</b>					
vertigo			soms		
<b>Hartaandoeningen</b>					
hartfalen <sup>3</sup>					vaak
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>					
blaaskanker	soms	soms	soms	soms	soms
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>					
dyspnoe					vaak
<b>Aandoeningen van het maagdarmsstelsel</b>					
flatulentie		soms	vaak		
<b>Aandoeningen van huid of onderhuid</b>					
zweten			soms		
<b>Aandoeningen van skeletspieren, bindweefsel en botten</b>					
botfractuur <sup>4</sup>	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
arthralgie		vaak		vaak	vaak
rugpijn					vaak
<b>Aandoeningen van de nieren en</b>					

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
<b>urinewegen</b>					
hematurie		vaak			
glucosurie			soms		
proteinurie			soms		
<b>Aandoeningen van de geslachtsorganen en borsten</b>					
erectiele disfunctie		vaak			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>					
oedeem					zeer vaak
vermoeidheid			soms		
<b>Onderzoeken</b>					
gewichtstoename <sup>5</sup>	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
verhoging van creatininefosfokinase in het bloed				vaak	
verhoogd lactaat dehydrogenase			soms		
verhoogd alanine aminotransferase <sup>6</sup>	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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. Hartfalen is zelden gemeld bij het gebruik van pioglitazon sinds het op de markt is, maar frequenter wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

<sup>4</sup> 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%).

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

#### **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.

## 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 isovormen 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.

### *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  $\leq$  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: er worden geen milieu-effecten verwacht als gevolg van het klinisch gebruik van pioglitazon.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Carmellose-calcium  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/aluminium blisters.

Verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 en 196 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sanovel Holding B.V.  
Kruisdonk 66  
6222 PH , Maastricht  
Nederland

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

**RVG 108790**

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

Datum van verlening van de vergunning: 23 oktober 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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