

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Competact 15 mg/850 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 15 mg pioglitazon (in de vorm van het hydrochloridezout) en 850 mg metforminehydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, langwerpig, filmomhuld, voorzien van de opdruk '15/850' aan één zijde en '4833M' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Competact is bestemd als tweedelijnsbehandeling van volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus, vooral patiënten met overgewicht bij wie, ondanks een behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine, de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

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 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

De gebruikelijke dosering Competact is 30 mg/dag pioglitazon plus 1700 mg/dag metformine hydrochloride (deze dosering is haalbaar met één tablet Competact 15 mg/850 mg tweemaal daags).

Titratie van de dosering pioglitazon (toegevoegd aan de optimale dosering metformine) kan overwogen worden voordat de patiënt naar Competact overschakelt.

Indien klinisch relevant, kan een directe overschakeling van metformine monotherapie naar Competact worden overwogen.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Omdat metformine uitgescheiden wordt via de nier en oudere patiënten een neiging naar een verminderde nierfunctie hebben, dient de nierfunctie van oudere patiënten die Competact gebruiken regelmatig gevolgd te worden. (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Competact dient niet te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water. Door Competact tijdens of net na de maaltijd in te nemen kunnen gastro-intestinale klachten die samenhangen met metformine worden verminderd.

4.3 Contra-indicaties

Competact is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV)
- actieve blaaskanker of een voorgeschiedenis van blaaskanker
- niet-onderzochte, macroscopische hematurie
- acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals hartfalen of pulmonaal falen, recent hartinfarct, shock
- verminderde leverfunctie
- acute alcoholvergiftiging, alcoholisme
- diabetische ketoacidose of precoma diabeticum
- nierinsufficiëntie of verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) (zie rubriek 4.4)
- acute ziektes die de nierfunctie zouden kunnen veranderen, zoals:
 - uitdroging
 - ernstige infectie
 - shock
- intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is geen klinische ervaring met pioglitazon in triple-combinatietherapie met andere orale antidiabetische geneesmiddelen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeer zeldzame maar ernstige metabole complicatie die kan optreden door accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactaatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, hebben zich voornamelijk voorgedaan bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens andere bijkomende risicofactoren na te gaan, zoals slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en alle aandoeningen die verband houden met hypoxie. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, abdominale pijn en hypothermie gevolgd door een coma. De laboratoriumdiagnostiek laat een verlaagde bloed-pH, een plasmalactaatspiegel boven 5 mmol/l en een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaatratio zien. Bij verdenking op metabole acidose moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Nierfunctie

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, dient de serumcreatininewaarde regelmatig te worden bepaald:

- minstens eenmaal per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie
- ten minste twee tot vier maal per jaar bij patiënten met een serum creatinine tegen de bovengrens van normaal en bij ouderen

Een verminderde nierfunctie komt bij ouderen vaak voor en is asymptomatisch. Speciale aandacht is geboden in situaties waarin nierfunctiestoornissen kunnen optreden, bijvoorbeeld bij de start van antihypertensieve therapie of diuretische therapie en bij aanvangen van therapie met een NSAID.

Vochtretentie en hartfalen

Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken, hetgeen 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 moeten opvoeren. Patiënten dienen te worden gevolgd op verschijnselen en klachten van hartfalen, gewichtstoename of oedeem, met name degenen met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen van hartfalen gerapporteerd bij gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Aangezien insuline en pioglitazon beide zijn geassocieerd met vochtretentie, kan gelijktijdige toediening van insuline en Competact het risico op oedeem vergroten. Competact dient te worden gestaakt als er verslechtering in de cardiale status optreedt.

Een studie 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. 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 zijn verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire dysfunctie gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring met pioglitazon (zie rubriek 4.8). Alhoewel er in zeer zeldzame gevallen een fatale afloop is gemeld, is een oorzakelijk verband niet aangetoond.

Het wordt derhalve aanbevolen dat bij patiënten die behandeld worden met Competact periodieke controle van leverenzymen plaatsvindt. Leverenzymen dienen te worden gecontroleerd voor aanvang van behandeling met Competact bij alle patiënten. Behandeling met Competact dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde uitgangswaarden van leverenzymen (ALAT > 2.5 maal bovengrens van normaalwaarde) of met andere aanwijzingen voor leveraandoening.

Na starten van behandeling met Competact wordt aanbevolen om op basis van een klinische beoordeling regelmatig leverenzymen te controleren. Als ALAT-waarden tijdens behandeling met Competact zijn verhoogd tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde dient bepaling van de leverenzymen zo snel mogelijk herhaald te worden. Als ALAT-waarden boven 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde blijven dient behandeling te worden gestaakt. Als patiënten symptomen ontwikkelen die wijzen op leverdysfunctie, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, moeheid, anorexie en/of donkere urine, dienen leverenzymen te worden gecontroleerd. De beslissing om behandeling van de patiënt met Competact voort te zetten dient plaats te vinden op geleide van een klinische beoordeling in

afwachting van laboratoriumuitslagen. Als geelzucht wordt waargenomen dient de 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.

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 gezien bij patiënten behandeld met metformine (hemoglobine 3-4 % en hematocriet 3,6-4,1 % relatieve afname) in vergelijkende, gecontroleerde studies met pioglitazon.

Hypoglykemie

Patiënten die pioglitazon in een dubbele orale therapie met een sulfonylureumderivaat ontvangen lopen risico op een dosisgerelateerde hypoglykemie, en het kan dan noodzakelijk zijn de dosis sulfonylureumderivaat te verlagen.

Oogafwijkingen

Post-marketing meldingen van nieuw ontstaan of verslechterend diabetisch macula-oedeem met afname van gezichtsscherpte zijn gedaan voor thiazolinedinedionen, waaronder pioglitazon. Veel van deze patiënten meldden tegelijkertijd perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er een direct verband bestaat tussen pioglitazon en macula-oedeem, maar voorschrijvend artsen moeten alert zijn op de mogelijkheid van het ontstaan van macula-oedeem indien patiënten stoornissen in de gezichtsscherpte melden; een gepaste oogheelkundige verwijzing dient te worden overwogen.

Chirurgische ingrepen

Omdat Competact metforminehydrochloride bevat, dient de behandeling 48 uur voor electieve chirurgie onder algehele anesthesie te worden onderbroken en dient deze niet eerder dan 48 uur daarna te worden hervat.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen. Vanwege het actieve bestanddeel metformine dient Competact daarom voorafgaand aan of op het moment van onderzoek te worden gestaakt en niet worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie opnieuw is onderzocht en normaal is bevonden (zie rubriek 4.5).

Polycysteus ovarium syndroom

Als gevolg van de versterking van de werking van insuline, kan behandeling met pioglitazon er bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom toe leiden dat er weer een ovulatie optreedt. Bij deze patiënten bestaat de kans om zwanger te raken. Patiënten dienen op de hoogte te zijn van de kans op

zwangerschap en als een patiënt zwanger wil worden of zwangerschap ontstaat dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.6).

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 verhoogde aantal fracturen gevonden bij mannen die behandeld werden met pioglitazone (1,3 %) vergeleken met een comparator (1,5 %).

De berekende fractuurincidentie was 1,9 fracturen per 100 patiëntjaren bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon ten opzicht van 1,1 fracturen per 100 patiëntjaren 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 patiëntjaren van gebruik.

In de 3,5 jaar durende cardiovasculaire risico studie (PROactive) hadden 44/870 (5,1 %: 1,0 fracturen per 100 patiëntjaren) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5 %: 0,5 fracturen per 100 patiëntjaren) 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 waargenomen extra risico van fracturen bij vrouwen die pioglitazon gebruiken is in dit onderzoek derhalve 0,5 fracturen per 100 patiëntjaren gebruik.

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

Pioglitazon dient met zorg te worden toegediend bij gelijktijdige toediening van P450 2C8-remmers (zoals gemfibrozil) of -inductors (zoals rifampicine). Glykemische controle moet nauwlettend worden gevolgd. Dosisaanpassing van pioglitazon binnen het aanbevolen doseringsbereik of aanpassing van de diabetesbehandeling dient te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies voor Competact uitgevoerd. De volgende opmerkingen geven de voor de afzonderlijke actieve bestanddelen (pioglitazon en metformine) beschikbare informatie weer.

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen, resulterend in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Gebruik van metformine dient voorafgaand aan of op het moment van onderzoek te worden onderbroken en niet te worden hervat binnen 48 uur daarna, en dan alleen wanneer de nierfunctie opnieuw is onderzocht en normaal is bevonden.

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholvergiftiging (met name in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de actieve metforminecomponent van Competact (zie rubriek 4.4). Consumptie van alcohol en alcoholbevattende geneesmiddelen dient vermeden te worden.

Kationische geneesmiddelen die worden uitgescheiden door renale tubulaire secretie (bijv. cimetidine) kunnen interactie met metformine laten zien door competitie via gemeenschappelijke renale tubulaire transport systemen. Een onderzoek uitgevoerd bij zeven gezonde vrijwilligers toonde aan dat cimetidine, in een dosering van 400 mg twee maal daags, de systemische blootstelling aan metformine (AUC) deed toenemen met 50 % en de C_{max} met 81 %. Om die reden dienen nauwgezette controle van glucose regulatie, aanpassing van dosering binnen de aanbevolen dosering en wijziging van behandeling van diabetes te worden overwogen indien kationische geneesmiddelen die via renale tubulaire secretie worden uitgescheiden tegelijkertijd worden toegediend.

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 regulering 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 afname met 54 % van de AUC van pioglitazon. Bij gelijktijdige toediening van rifampicine moet de dosis pioglitazon soms worden verhoogd. Nauwlettend volgen van de glykemische regulering dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Glucocorticosteroiden (toegediend via systemische en lokale weg), beta-2-agonisten en diuretica hebben intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosespiegel moet vaker gecontroleerd worden, met name bij aanvang van de behandeling. Indien nodig dient de dosering van het antihyperglykemische geneesmiddel aangepast te worden gedurende de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

ACE-remmers kunnen de bloedglucosespiegels doen dalen. Indien nodig moet de dosis van antihyperglykemische geneesmiddelen worden aangepast tijdens de behandeling met andere geneesmiddelen en bij beëindiging daarvan.

Interactiestudies hebben aangetoond dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. 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 subtypen van cytochroom P450 aangetoond. Interacties met door deze enzymen gemetaboliseerde stoffen, bijvoorbeeld orale anticonceptiva, cyclosporine, calciumantagonisten en HMGCoA-reductaseremmers zijn niet te verwachten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor Competact zijn geen preklinische of klinische gegevens van zwangerschap of borstvoeding onder blootstelling beschikbaar.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Competact wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptiva gebruiken. Als een patiënte zwanger wil worden, dient de behandeling met Competact te worden gestaakt.

Zwangerschap

Risico gerelateerd aan pioglitazon

Er zijn geen toereikende gegevens met betrekking tot de mens over het gebruik van pioglitazon bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren liet geen teratogene effecten zien maar wel toxiciteit voor de foetus gerelateerd aan het farmacologische werkingsmechanisme (zie rubriek 5.3).

Risico gerelateerd aan metformine

Experimenteel onderzoek bij dieren heeft geen teratogene effecten aan het licht gebracht. Kleine klinische onderzoeken hebben niet aangetoond dat metformine malformaties kan veroorzaken.

Competact dient niet gebruikt te worden gedurende de zwangerschap. Als een zwangerschap optreedt, moet de behandeling met Competact worden gestaakt.

Borstvoeding

Zowel pioglitazon als metformine zijn aangetroffen in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of borstvoeding zal leiden tot een blootstelling van de zuigeling aan het geneesmiddel. Competact mag daarom niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dierexperimenteel vruchtbaarheidsonderzoek met pioglitazon werd geen effect op copulatie, impregnatie of vruchtbaarheidsindex aangetoond.

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine bij doses van 600 mg/kg/dag, hetgeen ongeveer driemaal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen is, gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlak.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er is klinisch onderzoek verricht met Competact-tabletten en met gelijktijdig toegediend pioglitazon en metformine (zie rubriek 5.1). De bio-equivalentie van Competact met gelijktijdig toegediend pioglitazon en metformine is ook aangetoond (zie rubriek 5.2). Bij het starten van de behandeling kunnen buikpijn, diarree, verlies van eetlust, misselijkheid en braken optreden. Deze bijwerkingen komen algemeen voor, maar zullen in de meeste gevallen gewoonlijk spontaan verdwijnen. Lactatacidose is een ernstige bijwerking die kan optreden bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten (zie rubriek 4.4) en andere bijwerkingen zoals botfractuur, gewichtstoename en oedeem kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 patiënten (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingentabel

Bijwerkingen die gemeld werden tijdens dubbelblinde studies en post-marketing ervaring 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en ernst.

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen		
	Pioglitazon	Metformine	Competact
Infecties en parasitaire aandoeningen			
bovenste luchtweginfectie	vaak		vaak
sinusitis	soms		soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
anemie			vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
verminderde absorptie vitamine B12		zeer zelden	zeer zelden
lactaatacidose		zeer zelden	zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen			
hypoasthenie	vaak		vaak
insomnie	soms		soms
hoofdpijn			vaak
smaakstoornis		vaak	vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
blaaskanker	soms		soms
Oogaandoeningen			
stoornis van het gezichtsvermogen ²	vaak		vaak
Macula-oedeem	niet bekend		niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen			
buikpijn		zeer vaak	zeer vaak
diarree		zeer vaak	zeer vaak
flatulentie			soms
verlies van eetlust		zeer vaak	zeer vaak
misselijkheid		zeer vaak	zeer vaak
braken		zeer vaak	zeer vaak
Lever- en galaandoeningen			
hepatitis ⁴		niet bekend	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen			
erytheem		zeer zelden	zeer zelden
pruritis		zeer zelden	zeer zelden
urticaria		zeer zelden	zeer zelden

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen		
	Pioglitazon	Metformine	Competact
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
botfractuur ⁵	vaak		vaak
artralgie			vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
hematurie			vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			
erectiele disfunctie			vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
oedeem ⁶			vaak
Onderzoeken			
gewichtstoename ⁷	vaak		vaak
verhoogd alanine-aminotransferase ⁸	niet bekend		niet bekend
afwijkende leverfunctietests ⁴		niet bekend	niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ Langdurig gebruik van metformine is in verband gebracht met afname van vitamine B12-absorptie met afname van serumspiegels. Overweging van een dergelijke etiologie is aanbevolen indien een patiënt zich presenteert met macrocytaire anemie.

² Stoornis van het gezichtsvermogen is vooral in het begin van de behandeling gemeld en hangt samen met veranderingen in bloedglucose vanwege een tijdelijke verandering van de gezwollenheid en brekingsindex van de lens.

³ Gastro-intestinale aandoeningen treden meestal op bij aanvang van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan.

⁴ Enkelvoudige meldingen: leverfunctiestoornissen of hepatitis die verbeteren na staken van metformine-gebruik.

⁵ Een gepoolde analyse van bijwerkingen van botfracturen werd opgesteld vanuit gerandomiseerde, gecontroleerde dubbel geblindeerde klinische 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 %).

⁶ In actieve comparator-gecontroleerde, klinische studies werd oedeem gemeld door 6,3 % van de patiënten behandeld met metformine en pioglitazon, terwijl de toevoeging van sulphonylureumderivaten aan de behandeling met metformine leidde tot oedeem bij 2,2 % van de patiënten. Er waren meldingen van oedeem, maar het oedeem was in het algemeen licht tot matig van aard en leidde gewoonlijk niet tot het staken van de behandeling.

⁷ In actieve comparator gecontroleerde, klinische studies was de gemiddelde gewichtstoename met pioglitazon, dat als monotherapie gegeven werd, 2-3 kg in één jaar. In combinatiestudies leidde pioglitazon, toegevoegd aan metformine, tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,5 kg in één jaar.

⁸ De incidentie van verhoogde ALAT-waarden zijnde groter dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde was bij klinische studies gelijk aan 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.

Bij gecontroleerde, klinische studies was de incidentie van meldingen van hartfalen hetzelfde 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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering van Competact beschikbaar.

In klinische studies 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.

Een grote overdosis metformine (of bestaande risicofactoren voor lactaatacidose) kan leiden tot lactaatacidose; dit is een medisch noodgeval en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

De meest effectieve methode om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende middelen, ATC-code: A10BD05.

Competact combineert twee antihyperglykemische actieve bestanddelen met complementaire werkingsmechanismen teneinde de glykemische controle van patiënten met type 2 diabetes te verbeteren: pioglitazon, een lid van de klasse der thiazolidinedionen, en metforminehydrochloride, een lid van de biguanideklasse. Thiazolidinedionen werken voornamelijk door het verminderen van de

insulineresistentie en biguaniden voornamelijk door het verlagen van de endogene glucoseproductie door de lever.

Combinatie pioglitazon en metformine

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelgroep werd bij patiënten met type-2-diabetes mellitus met een gemiddelde HbA_{1c}-uitgangswaarde van 9,5 % het gebruik van de volgende middelen geëvalueerd: tweemaal daags het combinatietablet met een vaste dosering pioglitazon 15 mg/metformine 850 mg (N = 201), tweemaal daags pioglitazon 15 mg (N = 189) en tweemaal daags metformine 850 mg (N = 210). Eerdere behandeling met een antidiabeticum werd gedurende 12 weken voorafgaand aan de metingen bij de uitgangssituatie gestaakt. Na 24 weken behandeling was het primaire eindpunt voor gemiddelde verandering in HbA_{1c} vanaf de uitgangssituatie in de combinatiegroep -1,83 % versus -0,96 % in de pioglitazongroep ($p < 0,0001$) en -0,99 % in de metforminegroep ($p < 0,0001$).

Het veiligheidsprofiel dat in deze studie werd gezien weerspiegelde de bekende bijwerkingen die ook werden waargenomen bij de individuele producten en er waren geen aanwijzingen voor nieuwe veiligheidsproblemen.

Pioglitazon

Het effect van pioglitazon kan worden gemedieerd 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), hetgeen leidt tot een hogere insulinegevoeligheid van de lever-, vet- en skeletspiercellen bij dieren. Behandeling met pioglitazon heeft laten zien dat de glucose-uitstoot van de lever wordt verminderd en de afvoer van perifere glucose bij insuline-resistentie 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 met 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 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 beta-celfunctie verbetert en eveneens de insulinegevoeligheid verhoogt. Klinische studies die twee jaar duurden hebben bewezen dat dit effect gehandhaafd blijft.

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 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 geen klinische 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 afnames werden waargenomen bij metformine en gliclazide. In 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 kreeg insuline in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat. Om voor inclusie in aanmerking te komen, moesten één of meer van de volgende factoren op de patiënten van toepassing zijn: myocardinfarct, beroerte, percutane cardiale interventie of coronaire arteriële bypass-graft, acuut coronair syndroom, coronaire vaatziekte of perifere arteriële obstructieve aandoening. Bijna de helft van de patiënten had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en circa 20 % had een beroerte gehad. Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie voldeed op basis van de cardiale anamnese aan ten minste twee van de inclusiecriteria. Vrijwel alle patiënten (95 %) gebruikten cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, calciumkanaalblokkers, nitraten, diuretica, aspirine [acetylsalicylzuur], statinen, fibraten).

Ondanks het feit dat de studie 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.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische werking en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt daarom geen hypoglykemie.

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door het matig verhogen van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en –gebruik
- door vertraging van de absorptie van glucose in de darm

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor de therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDLc en triglyceridenspiegels.

De prospectieve, gerandomiseerde studie UKPDS heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedplasmaregulatie bij Type 2 diabetes aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na het falen van alleen dieet heeft aangetoond

- een significante reductie van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 gebeurtenissen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 gebeurtenissen/1.000 patiëntjaren), $p = 0,0023$, en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonylureumderivaten en insuline in monotherapie (40,1 gebeurtenissen/1.000 patiëntjaren), $p = 0,0034$
- een significante reductie van het absolute risico op diabetes gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p = 0,017$
- een significante reductie van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 gebeurtenissen/1.000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 gebeurtenissen/1.000 patiëntjaren ($p = 0,011$) en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonylureumderivaten en insuline in monotherapie 18,9 gebeurtenissen/1.000 patiëntjaren, $p = 0,021$
- een significante reductie van het absolute risico op myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren, ($p = 0,01$).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Competact

Bioequivalentie studies bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat Competact bioequivalent is aan de toediening van pioglitazon en metformine gegeven als aparte tabletten.

Voedsel had geen effect op de AUC en C_{max} van pioglitazon wanneer Competact werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. Echter, in het geval van metformine, waren de gemiddelde AUC en C_{max} lager in de gevoede fase (13 % and 28 % respectievelijk). T_{max} werd vertraagd door voedsel met ongeveer 1.9 uur voor pioglitazon en 0.8 uur voor metformine.

De volgende gegevens geven de farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van Competact weer.

Pioglitazon

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 zeer ruim aan plasma-eiwit gebonden (> 99 %).

Biotransformatie

Pioglitazon wordt extensief door de lever gemetaboliseerd door hydroxylatie van alifatische methyleengroepen. Dit gebeurt voornamelijk door middel van cytochroom P450 2C8 alhoewel andere iso-vormen er in mindere mate bij betrokken kunnen zijn. Drie van de zes geïdentificeerde metabolieten zijn actief (M-II, M-III en M-IV). Lettende op de activiteit, concentratie en eiwitbinding, dragen pioglitazon en metaboliet M-III in gelijke mate bij aan de werkzaamheid. 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 plasma 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 vanaf 65 jaar en jonge personen is vergelijkbaar.

Patiënten met verminderde nierfunctie

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

Patiënten met verminderde leverfunctie

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

Metformine

Absorptie

Na orale toediening van metformine wordt de t_{max} in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metformine tablet is ongeveer 50-60 % bij gezonde vrijwilligers. Na orale toediening was de niet geabsorbeerde fractie teruggevonden in de faeces 20-30 %.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet lineair is. Bij de gebruikelijke dosering en doseerschema worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt en zijn deze over het algemeen lager dan 1 $\mu\text{g/ml}$. Bij gecontroleerd klinisch onderzoek kwam de maximale piekplasmaconcentratie (C_{max}) niet boven de 4 $\mu\text{g/ml}$, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekconcentratie met 40 %, een vermindering van 25 % van de AUC en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie geconstateerd. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is onbekend.

Distributie

Plasmabinding is verwaarloosbaar. Metformine gaat over in erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten lijken een secundair verdelingscompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume ligt tussen 63 en 276 liter.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is groter dan 400 ml/min, en dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager, evenredig met de creatinineklaring hetgeen de eliminatiehalfwaardetijd verlengt c.q. leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen dierproeven uitgevoerd met de gecombineerde producten in Competact. De volgende gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die met pioglitazon of metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Pioglitazon

In toxiciteitsstudies 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 maal 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, waardoor 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* genotoxiciteitstesten bleek pioglitazon niet genotoxisch te zijn. Bij ratten die gedurende een periode van maximaal 2 jaar met pioglitazon werden behandeld werd een verhoogd aantal gevallen van hyperplasie (mannetjes en vrouwtjes) en tumoren (mannetjes) van het epitheel van de urineblaas geconstateerd.

De vorming en aanwezigheid van nierstenen met bijbehorende irritatie en hyperplasie werd gepostuleerd als het basis mechanisme 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.

Metformine

Uit preklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doseringtoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit blijken geen bijzondere risico's voor de mens.

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

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Povidon (K30)
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmcoating

Hypromellose
Macrogol 8000
Talk
Titaniumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen, verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, 196 (2 x 98) tabletten of 60 x 1 tabletten in aluminium/aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

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

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
61 Aldwych
London WC2B 4AE
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/06/354/001
EU/1/06/354/002
EU/1/06/354/003
EU/1/06/354/004
EU/1/06/354/005
EU/1/06/354/006
EU/1/06/354/007
EU/1/06/354/008
EU/1/06/354/009
EU/1/06/354/010
EU/1/06/354/011
EU/1/06/354/012

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

Datum eerste vergunning: 28/07/2006
Datum van laatste hernieuwing: 27/05/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22 december 2011

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