

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Actos 15 mg tabletten  
Actos 30 mg tabletten  
Actos 45 mg tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Actos 15 mg tabletten

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

### *Hulpstof met bekend effect*

Iedere tablet bevat 92,87 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

### Actos 30 mg tabletten

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

### *Hulpstof met bekend effect*

Iedere tablet bevat 76,34 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

### Actos 45 mg tabletten

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

### *Hulpstof met bekend effect*

Iedere tablet bevat 114,51 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet

### Actos 15 mg tabletten

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond en convex, waarbij aan de ene kant het cijfer '15' is aangebracht en aan de andere kant 'ACTOS'.

### Actos 30 mg tabletten

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond en plat, waarbij aan de ene kant het cijfer '30' is aangebracht en aan de andere kant 'ACTOS'.

### Actos 45 mg tabletten

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond en plat, waarbij aan de ene kant het cijfer '45' is aangebracht en aan de andere kant 'ACTOS'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

als **monotherapie**

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

als **dubbele orale therapie** in combinatie met

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

als **drievoudige orale therapie** in combinatie met

- metformine en een sulfonylureumderivaat, bij volwassen patiënten (in het bijzonder bij patiënten met overgewicht) met onvoldoende glykemische controle ondanks dubbele orale therapie.

Pioglitazon is eveneens geïndiceerd voor gebruik in combinatie met insuline bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus met onvoldoende glykemische controle tijdens insulinebehandeling, voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intoleranties (zie rubriek 4.4).

Na start van de behandeling met pioglitazon moet de werkzaamheid ervan (bijvoorbeeld reductie in HbA<sub>1c</sub>) binnen 3 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Bij patiënten die onvoldoende reageren moet de behandeling worden gestaakt. Vanwege de mogelijke risico's bij langdurig gebruik moet de voorschrijver tijdens regelmatige vervolgafspraken opnieuw vaststellen of de patiënt nog baat heeft bij de behandeling met pioglitazon (zie rubriek 4.4).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

#### Speciale patiëntenpopulaties

##### *Oudere patiënten*

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

#### *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 Actos bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Pioglitazon is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Vochtretentie en hartfalen

Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken, wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Wanneer patiënten behandeld worden die minstens één risicofactor hebben voor de ontwikkeling van congestief hartfalen (bijvoorbeeld een eerder hartinfarct of symptomatisch coronair lijden of bij ouderen), zouden artsen moeten beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk opvoeren. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename of oedeem, zeker patiënten met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen gerapporteerd van hartfalen bij gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Patiënten dienen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem, wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline. Aangezien insuline en pioglitazon beide zijn geassocieerd met vochtretentie, kan gelijktijdige toediening het risico op oedeem vergroten. 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 12.506 patiënten, 0,15%) dan in de controlegroep (7 gevallen onder 10.212 patiënten, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31; p = 0,029). Na uitsluiting van alle patiënten die, ten tijde van de diagnose blaaskanker, minder dan één jaar aan de studiemedicatie waren blootgesteld, bleven er nog 7 patiënten met blaaskanker (0,06%) in de pioglitazongroep over en 2 patiënten (0,02%) in de controlegroep. Epidemiologische studies wezen ook op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld werden met pioglitazon, hoewel niet uit alle studies een statistisch significant verhoogd risico bleek.

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

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

### Controle van leverfuncties

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

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

### Gewichtstoename

In klinische studies met pioglitazon werd dosisgerelateerde gewichtstoename aangetoond, welke te wijten kan zijn aan een opstapeling van vet en in sommige gevallen geassocieerd kan zijn met vochtretentie. In sommige gevallen kan gewichtsvermeerdering een symptoom zijn van hartfalen, daarom dient 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 calorie-gecontroleerd dieet te houden.

## Hematologie

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

## Hypoglykemie

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

## Oogaandoeningen

Post-marketing meldingen van nieuw ontstaan of verslechterend diabetisch maculair oedeem met afname van de gezichtsscherpte zijn gerapporteerd met thiazolidinedionen, waaronder pioglitazon. Veel van deze patiënten meldden gelijktijdig perifeer oedeem.

Het is onduidelijk of er wel of niet een directe relatie bestaat tussen pioglitazon en maculair oedeem maar voorschrijvers dienen alert te zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem als patiënten visusstoornissen melden: een geschikte oftalmologische verwijzing dient overwogen te worden.

## Overigen

Er werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij vrouwen in een gepoolde analyse van bijwerkingen van botfracturen vanuit gerandomiseerde, gecontroleerde dubbel geblindeerde studies bij meer dan 8.100 met pioglitazon en 7.400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar.

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

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

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

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

Het risico op fracturen moet in overweging worden genomen bij patiënten die langdurig behandeld worden met pioglitazon (zie rubriek 4.8).

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

zwangerschap en als een patiënte zwanger wil worden of wordt, dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.6).

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

Actos tabletten bevatten lactose monohydraat en mogen daarom niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie 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 sulfonylureumderivaat lijkt de farmacokinetiek van het sulfonylureumderivaat niet te beïnvloeden. Studies bij mensen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor inductie van de belangrijkste induceerbare cytochromen P450, 1A, 2C8/9 en 3A4. *In vitro*-studies hebben geen remming van enig subtype van het cytochroom P450 aangetoond. Interacties met door deze enzymen gemetaboliseerde stoffen, bijvoorbeeld orale anticonceptiva, cyclosporine, calciumantagonisten en HMGCoA-reductaseremmers zijn niet te verwachten.

Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een drievoudige toename van de AUC van pioglitazon. Aangezien er een kans bestaat op een toename van dosisgerelateerde ongewenste effecten, kan verlaging van de dosis pioglitazon noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Een nauwgezette opvolging van de glykemische controle dient dan te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van pioglitazon met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een daling met 54% van de AUC van pioglitazon. Bij gelijktijdige toediening van rifampicine moet de dosis pioglitazon mogelijk worden verhoogd. Een nauwgezette opvolging van de glykemische controle dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

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

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

Actos heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter patiënten die stoornissen in het zicht ervaren, dienen voorzichtig te zijn met het besturen van auto's 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 ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en vervolgens afnemende ernst.

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>					
bovenste luchtweginfectie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
bronchitis					vaak
sinusitis	soms	soms	soms	soms	soms
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>					
blaaskanker	soms	soms	soms	soms	soms
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>					
anemie		vaak			
<b>Imuunsysteemaandoeningen</b>					
hypersensitiviteit en allergische reacties <sup>1</sup>	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					
hypoglykemie			soms	zeer vaak	vaak
toegenomen eetlust			soms		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>					
hypoesthesie	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
hoofdpijn		vaak	soms		
duizeligheid			vaak		
insomnia	soms	soms	soms	soms	soms



Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono- therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfo- nylureum	met metformine en sulfon- ylureum	met insuline
<b>Oogaandoeningen</b>					
stoornis van het gezichtsvermogen <sup>2</sup>	vaak	vaak	soms		
macula-oedeem	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>					
vertigo			soms		
<b>Hartaandoeningen</b>					
hartfalen <sup>3</sup>					vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoe- ningen</b>					
dyspnoe					vaak
<b>Maagdarmsstelselaan- doeningen</b>					
flatulentie		soms	vaak		
<b>Huid- en onderhuidaandoenin- gen</b>					
zweten			soms		
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeni- ngen</b>					
botfractuur <sup>4</sup>	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
arthralgie		vaak		vaak	vaak
rugpijn					vaak
<b>Nier- en urine- en urine- en urine- en urine- en</b>					
hematurie		vaak			
glucosurie			soms		
proteinurie			soms		
<b>Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen</b>					
erectiele disfunctie		vaak			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssto- ornissen</b>					
oedeem <sup>5</sup>					zeer vaak
vermoeidheid			soms		
<b>Onderzoeken</b>					
gewichtstoename <sup>6</sup>	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak
verhoging van creatininefosfokinase in het bloed				vaak	
verhoogd lactaat dehydrogenase			soms		

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen van pioglitazon per behandelingsregime				
	Mono-therapie	Combinatie			
		met metformine	met sulfonylureum	met metformine en sulfonylureum	met insuline
verhoogd alanine aminotransferase <sup>7</sup>	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend	niet bekend

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

<sup>2</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 oogboldruk en brekingsindex van de lens zoals ook wordt waargenomen bij andere hypoglykemische geneesmiddelen.

<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 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 (zie rubriek 4.4).

<sup>4</sup> Een gepoolde analyse van gemelde bijwerkingen van botfracturen werd uitgevoerd vanuit gerandomiseerde, comparator-gecontroleerde dubbel geblindeerde studies bij meer dan 8.100 met pioglitazon en 7.400 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).

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

een gemiddelde gewichtstoename van 2,8 kg in één jaar. In vergelijkende groepen leidde toevoeging van een sulfonylureumderivaat aan metformine tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,3 kg en toevoeging van metformine aan een sulfonylureumderivaat tot een gemiddeld gewichtsverlies van 1,0 kg.

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

In een placebogecontroleerde studie werden patiënten met onvoldoende glykemische regulering ondanks een drie maanden durende optimalisatieperiode voor insuline gerandomiseerd toegewezen aan pioglitazon of placebo, voor een duur van 12 maanden. Bij de patiënten die pioglitazon ontvingen, werd een gemiddelde verlaging van HbA<sub>1c</sub> waargenomen van 0,45% vergeleken met patiënten die uitsluitend insuline bleven gebruiken, en een verlaging van de insulinedosis in de met pioglitazon behandelde groep.

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

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

Het effect van pioglitazon (45 mg monotherapie versus placebo) werd onderzocht in een kleinschalige studie van 18 weken bij type 2 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 werd, in vergelijking met placebo, een verminderd totaal aantal plasma triglyceriden en vrije vetzuren en verhoogde HDL-cholesterolwaarden 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-cholesterolwaarden, vergeleken met placebo, terwijl verminderingen werden waargenomen met metformine en gliclazide. Bij een studie van 20 weken verminderde pioglitazon zowel het nuchtere triglyceridegehalte als postprandiale hypertriglyceridemie, door een effect op zowel geabsorbeerde als door de lever gesynthetiseerde triglyceriden. Deze effecten waren onafhankelijk van het effect van pioglitazon op de glykemie en waren statistisch significant verschillend ten opzichte van glibenclamide.

In het PROactive onderzoek, een cardiovasculair outcome-onderzoek van 5.238 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 een derde van de patiënten ontving insuline in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat. Om voor inclusie in aanmerking te komen moesten één of meer van de volgende factoren op de patiënten van toepassing zijn: myocardinfarct, beroerte, percutane cardiale interventie of coronaire arteriële bypass-graft, acuut coronair syndroom, coronaire vaatziekte of perifere arteriële obstructieve aandoening. Bijna de helft van de patiënten had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en circa 20% had een beroerte gehad. Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie voldeed aan ten minste twee van de inclusiecriteria met betrekking tot de cardiovasculaire voorgeschiedenis. Vrijwel alle patiënten (95%) gebruikten cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, angiotensine-converterend enzym [ACE]-remmers, angiotensine-II-antagonisten, calciumkanaalblokkers, nitraten, diuretica, acetylsalicylzuur, statinen, fibraten).

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

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Actos in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type 2 diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Distributie

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

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

### Biotransformatie

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

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

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

### Eliminatie

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

### Oudere patiënten

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

### Patiënten met een 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 een verminderde leverfunctie

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxiciteitstudies werd na herhaalde toediening aan muizen, ratten, honden en apen telkens een verhoging van het plasmavolume geconstateerd met daarmee gepaard gaande hemodilutie, anemie en reversibele excentrische harthypertrofie. Ook werden een verhoogde vetdepositie en infiltratie waargenomen. Deze bevindingen werden bij alle species waargenomen bij plasmaconcentraties die kleiner of gelijk waren aan viermaal de klinische blootstelling. Vertraagde groei bij de foetus was duidelijk in dierstudies met pioglitazon. Dit was toe te schrijven aan de werking van pioglitazon door vermindering van de maternale hyperinsulinemie en toename van de insulineresistentie die optreedt gedurende de zwangerschap, waarbij de beschikbaarheid van metabole substraten voor de groei van de foetus wordt gereduceerd.

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

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

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

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

### Environmental Risk Assessment (ERA):

Er worden geen milieu-effecten verwacht als gevolg van het klinisch gebruik van pioglitazon.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Carmellosecalcium  
Hyprolose  
Lactosemonohydraat  
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**

Aluminium/aluminium blisters, verpakkingen van 28, 56, 98 en 112 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Duitsland

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

EU/1/00/150/001  
EU/1/00/150/003  
EU/1/00/150/004  
EU/1/00/150/006  
EU/1/00/150/009  
EU/1/00/150/010  
EU/1/00/150/012  
EU/1/00/150/015  
EU/1/00/150/025  
EU/1/00/150/027  
EU/1/00/150/029

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/10/2000  
Datum van laatste verlenging: 31/08/2010

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

08/2023

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



## **BIJLAGE II**

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

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery County Wicklow  
Ierland

Lilly S.A.  
Avda de la Industria 30  
28108 Alcobendas (Madrid)  
Spanje

Cheplapharm Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 23-24  
17489 Greifswald  
Duitsland

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE BRENGENHANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

### **• Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

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

Actos 15 mg tabletten

Pioglitazon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 tabletten

56 tabletten

98 tabletten

112 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Duitsland

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

EU/1/00/150/001 28 tabletten  
EU/1/00/150/009 56 tabletten  
EU/1/00/150/003 98 tabletten  
EU/1/00/150/025 112 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Actos 15 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

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

Actos 30 mg tabletten

Pioglitazon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 tabletten

56 tabletten

98 tabletten

112 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Duitsland

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

EU/1/00/150/004 28 tabletten  
EU/1/00/150/010 56 tabletten  
EU/1/00/150/006 98 tabletten  
EU/1/00/150/027 112 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Actos 30 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



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

Actos 45 mg tabletten

Pioglitazon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere tablet bevat 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose monohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 tabletten

98 tabletten

112 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Duitsland

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

EU/1/00/150/012 28 tabletten  
EU/1/00/150/015 98 tabletten  
EU/1/00/150/029 112 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Actos 45 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Actos 15 mg tabletten

Pioglitazon

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

KALENDERVERPAKKINGEN:

ma  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Actos 30 mg tabletten

Pioglitazon

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

KALENDERVERPAKKINGEN:

mam  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Actos 45 mg tabletten

Pioglitazon

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

KALENDERVERPAKKINGEN:

ma  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Actos 15 mg, tabletten**

**Actos 30 mg, tabletten**

**Actos 45 mg, tabletten**

Pioglitazon

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

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

### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

### **1. Wat is Actos en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

Als u type 2 diabetes heeft, reguleert Actos het glucosegehalte in uw bloed waardoor uw lichaam beter gebruik kan maken van de insuline die door uw lichaam wordt geproduceerd. Drie tot zes maanden nadat u bent gestart met de inname, zal uw arts controleren of Actos effect heeft.

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

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

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

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

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

- Als u vocht vasthoudt (vochtretentie) of hartproblemen heeft, in het bijzonder indien u ouder bent dan 75 jaar. Vertel het uw arts als u geneesmiddelen neemt tegen ontsteking omdat deze ook aanleiding kunnen geven tot het vasthouden van vocht en zwelling kunnen veroorzaken.
- Als u een bijzonder soort diabetische oogziekte heeft die maculair oedeem wordt genoemd (zwelling van de achterzijde van het oog).
- Als u cysten heeft op uw eierstokken (polycystisch ovarium syndroom). Er zou een toegenomen kans kunnen zijn op zwangerschap omdat een eisprong opnieuw mogelijk is wanneer u Actos gebruikt. Indien dit op u van toepassing is, dient u gebruik te maken van geschikte voorbehoedsmiddelen om de mogelijkheid van een ongeplande zwangerschap te voorkomen.
- Als u problemen heeft met uw lever of hart. Voordat u begint met het innemen van Actos wordt er bij u een bloedmonster genomen om de leverfunctie te controleren. Deze controle moet met tussenpozen worden herhaald. Sommige patiënten die werden behandeld met Actos en al langer type 2 diabetes mellitus en een aandoening aan het hart hadden of eerder een beroerte hadden doorgemaakt, ontwikkelden hartfalen. Raadpleeg uw arts zodra u symptomen ervaart van hartfalen zoals ongebruikelijke kortademigheid of een snelle gewichtstoename of een plaatselijke zwelling (oedeem).

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

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

### **Botbreuken**

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Actos nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

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

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

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

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

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

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vertel het aan uw arts als u

- zwanger bent, als u denkt dat u mogelijk zwanger bent, of als u overweegt zwanger te worden.
- borstvoeding geeft of overweegt borstvoeding te geven.

Uw arts zal u adviseren met dit geneesmiddel te stoppen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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



**Actos bevat lactose monohydraat.**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Actos inneemt.

**3. Hoe gebruikt u dit middel?**

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

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

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

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

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

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

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

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

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

**Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

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

**Als u stopt met het innemen van dit middel**

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

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

**4. Mogelijke bijwerkingen**

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

Patiënten hadden met name last van de volgende ernstige bijwerkingen:

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

Blaaskanker kwam soms voor (komt voor bij minder dan 1 op de 100 mensen) bij patiënten die Actos innemen. Teken en symptomen zijn bloed in de urine, pijn bij het plassen of een plotselinge behoefte om te plassen. Als u één van deze bijwerkingen ervaart, raadpleeg uw arts dan zo snel mogelijk.

Lokale zwelling (oedeem) is ook zeer vaak gemeld (komt voor bij meer dan 1 op de 10 mensen) bij patiënten die Actos gebruiken in combinatie met insuline. Als u last krijgt van deze bijwerking, dient u zo snel mogelijk een arts te raadplegen.

Botbreuken zijn vaak gemeld (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen) bij vrouwelijke patiënten die Actos innemen. Ze zijn ook gemeld bij mannelijke patiënten (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) die Actos innemen. Als u deze bijwerking krijgt, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

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

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

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

vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- luchtweginfectie
- verstoord zicht
- gewichtstoename
- gevoelloosheid

soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

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

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

- verhoogd aantal leverenzymen
- allergische reacties

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

zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- afgenomen bloedsuikerwaarden (hypoglykemie)

vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn
- duizeligheid
- pijn in de gewrichten
- impotentie

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

soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

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

### **Het melden van bijwerkingen**

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

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het kartonnen doosje en op de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in Actos is pioglitazon.  
Iedere Actos 15 mg tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride).  
Iedere Actos 30 mg tablet bevat 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).  
Iedere Actos 45 mg tablet bevat 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn lactose monohydraat, hypolose, carmellosecalcium en magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 "Actos bevat lactose monohydraat".

### **Hoe ziet Actos eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- Actos 15 mg tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, bolle tabletten, waarbij aan de ene kant het cijfer '15' is aangebracht en aan de andere kant 'ACTOS'.
- Actos 30 mg tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten, waarbij aan de ene kant het cijfer '30' is aangebracht en aan de andere kant 'ACTOS'.
- Actos 45 mg tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten, waarbij aan de ene kant het cijfer '45' is aangebracht en aan de andere kant 'ACTOS'.

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen van 28, 56, 98 of 112 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten verkrijgbaar zijn.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Duitsland

**Fabrikant**

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Ierland.

Lilly S.A, Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spanje.

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Duitsland.

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in augustus 2023.**

**Andere informatiebronnen**

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