

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actos 15 mg tabletit
Actos 30 mg tabletit
Actos 45 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Actos 15 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 92,87 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Actos 30 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 76,34 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Actos 45 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 114,51 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Actos 15 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja kupera-pintaisia. Toisella puolella on merkintä '15' ja toisella 'ACTOS'.

Actos 30 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja tasapintaisia. Toisella puolella on merkintä '30' ja toisella 'ACTOS'.

Actos 45 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja tasapintaisia. Toisella puolella on merkintä '45' ja toisella 'ACTOS'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pioglitatsonin käyttöaihe on tyypin 2 diabetes mellituksen toisen tai kolmannen linjan hoito alla kuvatun mukaisesti:

Monoterapiana

- kun aikuispotilaan (etenkin ylipainoisen) diabetestasapainoa ei saada hallintaan ruokavaliohoidon ja liikunnan avulla eikä metformiinia voida käyttää vasta-aiheiden tai haittavaikutusten vuoksi.

Osana **kahden suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

- metformiinin kanssa (etenkin ylipainoisille) aikuisille potilaille, kun metformiinin maksimiannos yksinään ei riitä diabetestasapainon hallintaan
- sulfonyyliurean kanssa vain hoidettaessa aikuispotilaita, jotka eivät siedä metformiinia tai metformiini on vasta-aiheinen, kun sulfonyyliurean maksimiannos yksinään ei riitä diabetestasapainon hallintaan.

Osana **kolmen suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

- metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (erityisesti ylipainoisille) aikuisille potilaille, kun metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoito ei riitä diabetestasapainon hallintaan.
- Pioglitatsonin käyttöaihe on myös yhdistelmähoito insuliinin kanssa lääkittäessä aikuisia tyypin 2 diabetespotilaita, joille insuliini yksinään ei riitä säätämään veren glukoositasoa ja joille metformiini on vasta-aiheinen tai ei sovi siedettävyyden takia (katso kohta 4.4).

Potilaan hoitovaste (esim. HbA1c-arvon pientymä) tulee arvioida 3-6 kuukauden kuluttua pioglitatsonihoidon aloittamisesta. Potilaiden, joille ei saada riittävää vastetta, pioglitatsonilääkitys tulee lopettaa. Pitkäaikaishoidon mahdollisen riskin huomioiden lääkärin tulee varmistaa rutiinitarkastuksien yhteydessä, että potilas hyötyy pioglitatsonihoidosta (ks. Valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pioglitatsonihoito aloitetaan annoksella 15 mg tai 30 mg kerran päivässä. Annosta voidaan suurentaa asteittain 45 mg:aan kerran päivässä.

Yhdistelmähoitona insuliinin kanssa, kun pioglitatsoni aloitetaan, insuliinin annosta ei tarvitse muuttaa. Jos potilaille tulee hypoglykemiaa, insuliinin annosta tulisi pienentää.

Erytispotilasryhmät

Vanhukset

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa ikääntyneitä potilaita (katso kohta 5.2). Lääkärin on aloitettava hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurennettava annosta vähitellen, etenkin jos pioglitatsonia käytetään yhdessä insuliinin kanssa (ks. kohta 4.4 Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kun kreatiiniinipuhdistuma > 4 ml/min) (katso kohta 5.2). Dialyysipotilaita koskevaa tietoa ei ole, joten pioglitatsonia ei pidä käyttää näiden potilaiden lääkkeeksi.

Maksan vajaatoiminta

Pioglitatsonia ei tule käyttää, jos potilaalla on heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Actos-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Pioglitatsonitabletit otetaan suun kautta kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään vesilasillisen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Pioglitasoni on kontraindikoitu, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- sydämen vajaatoiminta tai aikaisemmin ollut sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka I-IV)
- maksan vajaatoiminta
- diabeettinen ketoasidoosi
- todettu tai aiemmin sairastettu virtsarakon syöpä
- tutkimaton makroskooppinen hematuria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Pioglitasoni saattaa aiheuttaa nesteretentiota, joka voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa. Kun hoidetaan sellaisia potilaita, joilla on ainakin yksi riskitekijä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle (kuten aikaisempi sydäninfarkti tai oireileva sepelvaltimotauti tai iäkäs potilas), lääkärin pitäisi aloittaa hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurentaa annosta vähitellen. Potilailta tulisi seurata sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita, painon nousua ja turvotusta erityisesti niiltä potilailta, joiden sydämen pumppausreservi on heikentynyt. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu sydämen vajaatoimintatapauksia, kun pioglitatsonia on käytetty yhdessä insuliinin kanssa tai kun pioglitatsonilla on hoidettu potilaita, joilla on jo aikaisemmin esiintynyt sydämen vajaatoimintaa. Kun pioglitatsonia käytetään yhdessä insuliinin kanssa, potilailta tulee seurata sydämen vajaatoiminnan, painonnousun ja turvotuksen merkkejä ja oireita. Koska sekä insuliinin että pioglitasonin käyttöön saattaa liittyä nesteretentiota, näiden samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen riskiä. Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on raportoitu myös ääreisturvotusta ja sydämen vajaatoimintaa, kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti pioglitatsonia ja tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), mukaan lukien selektiivisiä COX-2-estäjiä. Pioglitasonihoito tulee lopettaa, jos sydäntilanne heikkenee.

Pioglitatsonilla tehtiin kardiovaskulaarinen päätetapahtumatutkimus alle 75-vuotiaille potilaille, joilla oli tyypin 2 diabetes ja edeltävästi todettu kliinisesti merkitsevä valtimonkoveitustauti. Potilaalle lisättiin pioglitasoni tai lumelääke aiemmin määrätyn diabetes- ja sydän- ja verisuonitautilääkityksen ohella. Hoidon kesto oli 3,5 vuoteen saakka. Tässä tutkimuksessa sydämen vajaatoimintaraportit lisääntyivät, mutta kuolleisuus ei kuitenkaan lisääntynyt.

Iäkkäät

Yhteiskäyttöä insuliinin kanssa on harkittava tarkasti iäkkäille vakavan sydämen vajaatoiminnan suurentuneen riskin vuoksi.

Ikään liittyvien riskien (etenkin virtsarakon syövän, murtumien ja sydämen vajaatoiminnan) vuoksi hyöty/riski-arviointi on tehtävä huolellisesti sekä ennen hoitoa että sen aikana iäkkäitä hoidettaessa.

Virtsarakon syöpä

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä virtsarakon syöpää ilmoitettiin useammin pioglitatsonia saaneilla potilailla (19 tapausta, 12506 potilasta, 0,15 %) kuin kontrolliryhmässä (7 tapausta, 10212 potilasta, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31, P=0,029). Kun jätettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet tutkimuslääkettä vähemmän kuin vuoden ajan virtsarakon syövän diagnoosihetkellä, tapauksia oli seitsemän (0,06 %) pioglitatsonia saaneilla ja kaksi tapausta (0,02 %) kontrolliryhmässä. Epidemiologiset tutkimukset ovat viitanneet myös lievästi suurentuneeseen virtsarakon syövän riskiin diabeetikoilla, jotka saavat pioglitatsonia; kaikissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole todettu tilastollisesti merkitsevää riskin suurenemista.

Virtsarakon syöpään liittyvät riskitekijät on arvioitava ennen pioglitatsonihoidon aloittamista (riskejä ovat ikä, tupakointi, työperäinen altistus syöpää aiheuttaville aineille tai altistus solunsalpaajille, kuten syklofosamidille tai aiempi sädehoito lantion alueelle). Mahdollinen makroskooppinen hematuria on tutkittava ennen pioglitatsonihoidon aloittamista.

Potilaita on neuvottava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos hoidon aikana ilmenee makroskooppista hematuriaa tai muita oireita, kuten dysuriaa tai virtsaamispakkoa.

Maksan toiminnan seuranta

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin maksasolutoiminnan häiriöitä (katso kohta 4.8). Siksi suositellaan, että pioglitatsonia saavien potilaiden maksan toimintaa seurataan säännöllisin väliajoin. Maksaentsyymien toiminta tulee tarkistaa kaikilta potilailta ennen pioglitatsonihoidon aloittamista. Pioglitatsonihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden maksa-arvot ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 kertaa normaalin ylärajan) tai jos potilaalla on joitakin merkkejä maksasairaudesta.

Pioglitatsonihoidon aloittamisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien toiminnan tarkistusta aika ajoin kliinisen harkinnan mukaan. Jos ALAT-arvo nousee 3 kertaa yli normaalin ylärajan pioglitatsonihoidon aikana, maksan toimintakokeet tulisi uusida niin pian kuin mahdollista. Pioglitatsonihoito tulee keskeyttää, jos ALAT-arvo on pysyvästi yli 3 kertaa normaalin ylärajan. Jos potilaalle kehittyy maksan toiminnan häiriöihin viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipuja, väsymystä, ruokahaluttomuutta ja/tai virtsan tummumista, maksaentsyymitoiminta tulee tarkistaa. Hoidon jatkamisesta voidaan päättää kliinisen arvion perusteella laboratoriolöydökset huomioiden. Jos havaitaan keltaisuutta, lääkevalmisteen käyttö tulee lopettaa.

Painon nousu

Kliinisten tutkimusten aikana pioglitatsonin havaittiin aiheuttavan annosriippuvaisesti painon nousua. Painon nousu voi johtua rasvan kerääntymisestä, ja joissakin tapauksissa siihen on liittynyt nesteen kerääntymistä. Joissakin tapauksissa painon nousu voi olla oire sydämen vajaatoiminnasta. Näin ollen potilaan painoa tulee seurata. Oikea ruokavalio on osa diabeteksen hoitoa. Potilaita on neuvottava noudattamaan tiukasti energiamäärältään oikeaa ruokavaliota.

Hematologia

Pioglitatsonihoidon aikana hemoglobiiniarvot (4 %:n suhteellinen lasku) ja hematokriittiarvot (4,1 %:n suhteellinen lasku) laskivat vähän, mikä saattaa liittyä hemodiluutioon. Vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin samanlaisia muutoksia metformiinia saaneilla potilailla (suhteellinen hemoglobiinin lasku 3-4 % ja hematokriitin 3,6-4,1 %) sekä vähemmässä määrin sulfonyyliureaa ja insuliinia saaneilla potilailla (suhteellinen hemoglobiinin lasku 1-2 % ja hematokriitin 1-3,2 %).

Hypoglykemia

Insuliiniherkkyyden lisääntymisestä voi aiheutua, että hypoglykemian vaara voi annoksesta riippuen lisääntyä, jos potilas saa pioglitatsonia yhtenä kahden tai kolmen oraalisen diabeteslääkkeen yhdistelmää, jossa on mukana sulfonyyliurea tai insuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmä. Tällöin sulfonyyliurean tai insuliinin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Silmä

Kliinisen käytön alettua on saatu raportteja diabeettisen makulaedeeman ilmaantumisesta tai pahenemisesta, kun potilaita on hoidettu tiatsolidiinidioneilla, mukaan lukien pioglitatsoni. Tähän on liittynyt näöntarkkuuden heikkenemistä. Monille näistä potilaista ilmoitettiin kehittyneen samanaikainen perifeerinen ödeema. On epäselvää, onko pioglitatsonin ja makulaödeeman välillä suoraa yhteyttä, mutta lääkärien tulisi ottaa huomioon makulaödeeman mahdollisuus, jos potilas valittaa näöntarkkuuden heikentymistä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

Muut

Naisilla havaittiin olevan lisääntynyt murtumien esiintyvyys yhteisanalysissä, jossa tarkasteltiin kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksina esiintyneitä murtumia. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, kontrolloituja kaksoisokkotutkimuksia, joiden pioglitatsoniryhmässä oli yli 8100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7400 potilasta. Hoitoaika oli enimmillään 3,5 vuotta.

Pioglitatsoniryhmässä havaittiin murtumia 2,6 %:lla naisista ja vertailuryhmässä 1,7 %:lla naisista. Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,3 % vs. vertailuvalmiste 1,5 %).

Pioglitatsoniryhmässä murtumien laskettu ilmaantuvuus oli 1,9 murtumaa sataa naispotilasvuotta kohti, vertailuryhmässä vastaava luku oli 1,1. Tässä tutkimustietokannassa havaittu naisten lisäriski saada murtumia pioglitasonihoidossa on näin ollen 0,8 murtumaa sataa potilasvuotta kohti.

Kolme ja puoli vuotta kestäneessä PROactive-tutkimuksessa, jossa seurattiin sydänverisuonitapahtumia, 44/870 pioglitatsonilla hoidetuista naisista sai murtumia (5,1 %, 1,0 murtumaa sataa potilasvuotta kohti), kun taas vertailuryhmässä murtumia oli 23/905 (2,5 %, 0,5 murtumaa sataa potilasvuotta kohti). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,7 % vs. vertailuvalmiste 2,1 %).

Jotkut epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että murtumariski suurenee yhtä paljon sekä miehillä että naisilla.

Kun potilaita hoidetaan pioglitatsonilla, murtumavaara tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8).

Koska pioglitatsoni tehostaa insuliinin toimintaa, sen antaminen munasarjojen monirakkulatautia sairastaville potilaille voi johtaa ovulaation uudelleen käynnistymiseen. Näillä potilailla saattaa olla raskausriski. Potilaita on informoitava raskauden mahdollisuudesta. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi pioglitatsonihoiton aikana, hoito on lopetettava (katso kohta 4.6).

Pioglitatsonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP2C8:n isoentsyymin estäjiä (esim. gemfibrotsiili) tai induktoreja (esim. rifampisiini). Veren glukoositasapainoa tulee seurata tarkoin. Pioglitatsoniannoksen muuttamista suositellun annosalueen rajoissa tai diabeteksen hoidon muuttamista tulee harkita (ks. kohta 4.5).

Actos-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaiden laktaasinpuutos (nk. ”LAPP-laktaasipuutos”) tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Interaktiotutkimuksissa on todettu, että pioglitatsonilla ei ole olennaista vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenprokumonin ja metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Pioglitatsonin samanaikainen anto sulfonyyliureoiden kanssa ei näytä vaikuttavan sulfonyyliurean farmakokinetiikkaan. Ihmiselle tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu sytokromin P450, 1A, 2C8/9 tai 3A4:n induktiota. *In vitro* -tutkimuksissa ei ole osoitettu minkään sytokromin P450 alatyypin inhibitiota. Interaktioita näiden entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden (esim. suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, siklosporiini, kalsiuminsalpaajat ja HMGCoA-reduktaasi:n estäjät) kanssa ei ole odotettavissa.

Pioglitatsonin ja gemfibrotsiilin (CYP2C8:n estäjä) yhteiskäytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen kolminkertaistumiseen. Annosriippuvaisten haittavaikutusten lisääntyminen on mahdollista, joten pioglitatsonin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti gemfibrotsiilia. Diabeteksen hoitotasapainon huolellista seuranta tulee harkita (ks. kohta 4.4). Pioglitatsonin ja rifampisiinin (CYP2C8:n induktori) yhteiskäytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen pienenemiseen 54 %. Pioglitatsoniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti rifampisiinia. Diabeteksen hoitotasapainon huolellista seuranta tulee harkita (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pioglitatsonista ei ole riittävästi ihmistä koskevaa tietoa sen turvallisen käytön määrittämiseksi raskauden aikana. Eläimillä tehdyt pioglitatsonikokeet osoittivat selvää sikiön kasvun hidastumista. Tämän voitiin todeta johtuvan siitä, että pioglitatsoni vähentää äidin hyperinsulinemiaa sekä raskauden aikana yleensä lisääntyvää insuliiniresistenssiä, vähentäen näin sikiön kasvuun tarvittavan ravinnon saatavuutta. Tämän mekanismin merkitys ihmiselle on epäselvä ja siksi pioglitatsonia ei tule käyttää raskauden aikana.

Imetys

Pioglitatsonin on osoitettu erittyvän imettävien rottien maitoon. Pioglitatsonin mahdollisesta erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa, joten pioglitatsonia ei saa antaa imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia selvittäneissä eläinkokeissa ei esiintynyt vaikutuksia paritteluun, hedelmöittymiseen eikä hedelmällisyysindeksiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Actos-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan on kuitenkin oltava varovainen ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos hänellä esiintyy näköhäiriöitä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa raportoitiin pioglitatsonipotilaille ilmenneen seuraavia haittavaikutuksia enemmän kuin lumelääkettä saaneille (> 0,5 %) ja enemmän kuin yksittäistapauksina. Haittavaikutukset on luokiteltu MEdDRA-terminologian, elinryhmien ja esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000); hyvin harvinainen (< 1/10\ 000);

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinluokassa haittavaikutuksen ilmaantuvuuden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono- terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
Infektiot					
ylähengitystie- infektio	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
keuhkoputki- tulehdus					yleinen
Sinuiitti	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
Hyvän-ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystatja polyypit)					
virtsarakan syöpä	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
Veri ja imukudos					
Anemia		yleinen			
Immuuni- järjestelmä					
yliherkkyys- ja allergiset reaktiot ¹	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon
Aineen- vaihdon ja ravitsemus					
Hypoglykemia			melko harvinainen	hyvin yleinen	yleinen
ruokahalun lisääntyminen			melko harvinainen		
Hermosto					
Hypestesia	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
Päänsärky		yleinen	melko harvinainen		
Heitehuimaus			yleinen		
Unettomuus	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
Silmät					
näköhäiriö ²	yleinen	yleinen	melko harvinainen		
makulaturvotus	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono- terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
Kuulo ja tasapainoelin					
Kiertohuimaus			melko harvinainen		
Sydän					
sydämen vajaatoiminta ³					yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					
hengenahdistus					yleinen
Ruoansulatus-elimistö					
ilmavaivat		melko harvinainen	yleinen		
Iho ja ihonalainen kudos					
Hikoilu			melko harvinainen		
Luusto, lihakset ja sidekudos					
luunmurtuma ⁴	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
Nivelkipu		yleinen		yleinen	yleinen
Selkäkipu					yleinen
Munuaiset ja virtsatiet					
Verivirtsaisuus		yleinen			
Glukosuria			melko harvinainen		
Proteinuria			melko harvinainen		
Sukupuolielimet ja rinnat					
Erektiohäiriö		yleinen			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					
Turvotus ⁵					hyvin yleinen
Väsytys			melko harvinainen		

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono-terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
Tutkimukset					
painon nousu ⁶	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
kohonnut veren kreatiini- fosfokinaasi- pitoisuus				yleinen	
suurentunut laktaatti- dehydrogenaasi- pitoisuus			melko harvinainen		
suurentunut alaniiniamino- transferaasi- pitoisuus ⁷	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

¹ Pioglitatsonihoitoa saavilla potilailla on raportoitu markkinoille tulon jälkeen yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa, angioedeemaa ja nokkosihottumaa.

² Näköhäiriöitä on raportoitu pääasiassa hoidon alkuvaiheessa ja ne liittyvät verensokeripitoisuuden muutoksiin linsin turvotuksen ja taitekertoimen tilapäisen vaihtelun seurauksena, kuten muidenkin hypoglykeemisten hoitojen yhteydessä on havaittu.

³ Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoimintaa raportoitiin pioglitatsoniryhmässä saman verran kuin lume-, metformiini- ja sulfonyyliurearyhmissä, mutta sen esiintyvyys kasvoi pioglitatsoni-insuliiniyhdistelmässä. Päätetapahtumatutkimuksessa, jossa potilailla oli entuudestaan kliinisesti merkitsevä valtimonkoveitustauti, vakavan sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys oli 1,6 % suurempi pioglitatsonilla kuin lumelääkkeellä, kun pioglitatsoni lisättiin hoitoon, jossa insuliini oli mukana. Tämä ei kuitenkaan johtanut kuolleisuuden lisääntymiseen. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että sekä pioglitatsonia että insuliinia käyttävillä ≥ 65 -vuotiailla potilailla oli enemmän sydämen vajaatoimintaa kuin alle 65-vuotiailla potilailla (9,7 % vs. 4,0 %). Jos potilas käytti insuliinia mutta ei pioglitatsonia, sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli 8,2 % ≥ 65 -vuotiailla ja 4,0 % alle 65-vuotiailla. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu pioglitatsonin markkinoilletulon jälkeen, ja useammin silloin, kun pioglitatsonia käytettiin yhdistettynä insuliiniin tai potilaille, joilla oli esiintynyt sydämen vajaatoimintaa aikaisemmin.

⁴ Kliinisten tutkimusten aikana haittavaikutuksina ilmoitetuista luun murtumista tehtiin yhteisanalyysi. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, vertailevia kaksoissokkotutkimuksia, joissa pioglitatsoniryhmässä oli yli 8100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7400 potilasta. Tutkimukset kestivät enimmillään 3,5 vuotta. Naisilla havaittiin enemmän murtumia pioglitatsoniryhmässä (2,6 %) kuin vertailuryhmässä (1,7 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,3 % vs. vertailuvalmiste 1,5 %). Kolme ja puoli vuotta kestäneessä PROactive-tutkimuksessa, 44/870 (5,1 %) pioglitatsonilla hoidetuista naisista sai murtumia, vertailuryhmässä murtumia oli 23/905 (2,5 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,7 % vs. vertailuvalmiste 2,1 %). Markkinoilletulon jälkeen luunmurtumia on ilmoitettu sekä miehillä että naisilla (ks. kohta 4.4).

⁵ Pioglitatsonia saaneista potilaista 6-9 %:lla ilmeni turvotusta yli vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Vertailuryhmissä turvotusta ilmeni 2-5 %:lla (sulfonyyliurea, metformiini). Turvotus oli yleensä lievää tai kohtalaista eikä tavallisesti vaatinut hoidon keskeyttämistä.

⁶ Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloiduissa tutkimuksissa painon keskimääräinen nousu oli monoterapiana annetun pioglitatsonin yhteydessä 2–3 kg vuoden aikana. Samankaltainen nousu havaittiin ryhmässä, joka sai sulfonyyliureahoitoa vaikuttavana vertailuaineena. Tutkimuksissa, joissa pioglitatsoni lisättiin metformiinihoitoon, paino nousi vuoden aikana keskimäärin 1,5 kg ja sulfonyyliureahoitoon lisätynä paino nousi vuoden aikana keskimäärin 2,8 kg. Sulfonyyliurean lisääminen metformiinihoitoon johti verrokkiryhmässä keskimäärin 1,3 kg:n painon nousuun ja metformiinin lisääminen sulfonyyliureahoitoon johti keskimäärin 1,0 kg:n painon laskuun.

⁷ Pioglitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvon suurenemista yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden ilmaantui yhtä usein kuin lumelääkeryhmässä, mutta harvemmin kuin metformiinia tai sulfonyyliureaa saaneissa verrokkiryhmissä. Keskimääräinen maksaentsyymipitoisuus pieneni pioglitatsonihoidon yhteydessä. Kohonneita maksaentsyymipitoisuuksia ja maksasolujen toimintahäiriöitä esiintyi harvinaisina tapauksina valmisteen markkinoilletulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Vaikka kuolemantapauksia raportoitiin hyvin harvinaisina tapauksina, syy-yhteyttä ei voitu vahvistaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilaat ovat ottaneet kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsonia yli suositellun 45 mg enimmäispäiväannoksen. Suurin tiedossa oleva annos, mihin ei liittynyt mitään oireita, on 120 mg/vrk neljän päivän ajan ja sen jälkeen 180 mg/vrk seitsemän päivän ajan.

Hypoglykemiaa saattaa esiintyä sulfonyyliurean tai insuliinin yhdistelmähoidossa. Yliannostustapauksissa on ryhdyttävä oireenmukaisiin ja yleisiin tukitoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja; ATC-koodi: A10BG03.

Pioglitatsonin vaikutus näyttää perustuvan insuliiniresistenssin pienentymiseen. Ilmeisesti pioglitatsoni vaikuttaa aktivoimalla tiettyjä tumareseptoreita (peroksisomiproliferaattorin aktivoima gammareseptori). Tumareseptorien aktivoituminen johtaa maksassa, rasvasoluissa ja poikkijuovaisissa lihassoluissa lisääntyneeseen insuliiniherkkyyteen. Pioglitatsonihoidon on voitu osoittaa vähentävän maksan glukoosin tuottoa ja lisäävän glukoosin käyttöä insuliiniresistenssissä.

Tyypin 2 diabetesta sairastavien sekä paastonaikainen että myös aterianjälkeinen verensokeritasapaino paranee. Parantuneeseen verensokeritasapainoon on liittynyt alentunut paasto- ja aterian jälkeinen insuliinitaso. Kliinistä tutkimusta, jossa verrattiin pioglitatsonia ja gliklatsidia monoterapiana, jatkettiin kaksi vuotta, jotta voitiin arvioida aika hoidon tehon menetykseen (määriteltynä HbA_{1c} ≥ 8,0 % ensimmäisen kuuden kuukauden hoidon jälkeen). Kaplan-Meier analyysi osoitti, että gliklatsidihoidon teho heikkeni lyhyemmässä ajassa kuin pioglitatsonin. Kahden vuoden aikana

pioglitatsonia saaneista 69 %:n verensokeritasapaino pysyi hallinnassa (määriteltynä $HbA_{1c} < 8,0 \%$), kun glikatsidia saaneiden vastaava luku oli 50 %.

Kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa pioglitatsonia verrattiin gliklatsidiin metformiiniin liitettynä. Vuoden jälkeen sokeritasapaino oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä, kun mittana käytettiin HbA_{1c} :n keskimääräistä muutosta lähtöarvoon verrattuna. Toisen vuoden aikana HbA_{1c} -taso huononi vähemmän pioglitatsonilla kuin gliklatsidilla.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joiden diabetesta ei saatu tasapainoon huolimatta 3 kuukauden insuliinihoidon optimoinnista, satunnaistettiin joko pioglitatsonille tai lumelääkkeelle 12 kuukauden ajaksi. HbA_{1c} pieneni keskimäärin 0,45 %-yksikköä enemmän pioglitatsoniryhmän potilailla kuin niillä, jotka jatkoivat pelkällä insuliinihoidolla, huolimatta siitä että insuliiniannosta vähennettiin pioglitatsoniryhmässä.

HOMA-analyysi (Homeostasis Model Assessment) osoittaa, että pioglitatsoni parantaa sekä beetasolujen toimintaa että lisää insuliiniherkkyyttä. Kaksi vuotta kestäneet tutkimukset ovat osoittaneet tämän vaikutuksen pysyvyyden.

Vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsonilla saavutettiin johdonmukaisesti lähtöarvoon verrattuna tilastollisesti merkitsevä aleneminen albumiini/kreatiini suhteessa.

Pioglitatsonin vaikutusta tutkittiin pienessä kahdeksantoista viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (pioglitatsonimonoterapia 45 mg vs. lume), joka tehtiin tyypin 2 diabetespotilaille. Pioglitatsonihoitoon todettiin liittyvän merkitsevää painon nousua. Viskeraalinen rasva väheni huomattavasti, kun taas ekstra-abdominaalinen rasva lisääntyi. Samankaltaisten kehon rasvamutosten myötä insuliiniherkkyyden on todettu parantuvan pioglitatsoni hoidon aikana. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen pitoisuudet laskivat ja HDL-kolesterolitaso nousi lumelääkkeeseen verrattuna. Tähän liittyi pieni, muttei kliinisesti merkitsevä LDL-kolesterolitason nousu.

Lumelääkkeeseen, metformiiniin ja gliklatsidiin verrattuna pioglitatsoni laski plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaispitoisuutta ja nosti HDL-kolesterolitasa kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Lumelääkkeeseen verrattuna pioglitatsoni ei tilastollisesti merkitsevästi nostanut LDL-kolesterolitasa, kun taas metformiini ja gliklatsidi alensivat LDL-kolesterolitasa. Kaksikymmentä viikkoa kestäneessä tutkimuksessa pioglitatsoni sekä vähensi paaston jälkeisiä triglyseridejä että alensi aterianjälkeistä hypertriglyseridemiaa vaikuttamalla sekä imeytyneisiin että maksassa syntetisoituihin triglyserideihin. Nämä vaikutukset olivat riippumattomia pioglitatsonin vaikutuksista sokeritasapainoon ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi erilaisia kuin glibenklamidilla.

PROactive-tutkimus, jonka päätapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5238 tyypin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkoveitustauti. Potilaat saivat aiemman diabeteslääkityksen sekä sydän- ja verisuonitautilääkityksen lisäksi satunnaisarvonnan mukaan joko pioglitatsonia tai lumelääkettä. Hoito kesti 3,5 vuoteen saakka. Tutkimushenkilöiden keski-ikä oli 62 vuotta ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 9,5 vuotta. Noin kolmannes potilaista sai insuliinia metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Tutkimuksen sisäänottoon vaadittiin, että potilaalla oli ollut yksi tai useampia seuraavista: sydäninfarkti, aivohalvaus, perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide tai sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, akuutti koronaarioireyhtymä, sepelvaltimotauti tai perifeerinen valtimoiden ahtauma. Melkein puolella potilaista oli ollut sydäninfarkti ja noin 20 %:lla oli ollut aivohalvaus. Noin puolella tutkimukseen osallistuneista oli ainakin kaksi sisäänottokriteereihin kuuluvista sydän- ja verisuonitautitapahtumista. Melkein kaikki (95 %) saivat sydän- ja verisuonitautien hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita (beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, asetyylisalisyylihappoa, statiineja, fibraatteja).

Tutkimuksen ensisijainen päätapahtuma oli aika satunnaistamisesta siihen, kun potilaalle ilmaantui jokin seuraavista: kuolema (kaikki syyt), ei-kuolemaan-johtaneet sydäninfarktit, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimotoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä ensisijaisessa

päätetapahtumassa. Tulosten valossa pioglitatsonin käyttöön ei liity pitkällä aikavälillä sydän-ja verisuonitauteihin liittyviä huolia. Kuitenkin turvotuksen, painon nousun ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys suureni. Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kuolleisuus ei lisääntynyt.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Actos-tablettien käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pioglitatsoni imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. Muuttumattoman pioglitatsonin huippupitoisuus veressä saavutetaan yleensä 2 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Plasman lääkeainepitoisuudet suurenevät lineaarisesti annoksen suuruudesta riippuen välillä 2-60 mg. Tasapainotila saavutetaan 4-7 päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Säännöllinen lääkitys annostus ei johda yhdisteen tai metaboliittien kertymiseen. Ruuan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 80 %.

Jakautuminen

Arvioitu jakautumistilavuus on ihmisen elimistössä 0,25 l/kg.

Pioglitatsoni ja sen kaikki aktiiviset aineenvaihduntatuotteet sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %).

Biotransformaatio

Pioglitatsoni metaboloituu suuressa määrin maksassa alifaattisten metyleeniryhmien hydroksylaation kautta. Tämä tapahtuu pääasiassa CYP2C8-välitteisesti, joskin myös muut isoformit saattavat osallistua vähäisemmässä määrin metaboliaan. Kolme kuudesta tunnetusta metaboliitista on aktiivisia (M-II, M-III ja M-IV). Kun aktiivisuus, pitoisuudet ja sitoutuminen proteiineihin otetaan huomioon, pioglitatsoni ja sen metaboliitti M-III vaikuttavat yhtä paljon valmisteen tehoon. Tällä perusteella M-IV:n vaikutus tehoon on noin kolminkertainen pioglitatsonin vaikutukseen nähden, kun taas M-II:n suhteellinen teho on hyvin vähäinen.

In vitro -tutkimukset eivät ole osoittaneet pioglitatsonin estävän minkään sytokromi P450-isoentsyymien toimintaa. Aine ei indusoi CYP1A:n, CYP2C8/9:n eikä CYP3A4:n toimintaa ihmisessä.

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että pioglitatsonilla ei ole merkittävää vaikutusta digoksiiniin, varfariiniin, fenprokumoniin eikä metformiiniin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Ilmoitusten mukaan pioglitatsonin pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä käytetään yhdessä gemfibrotsiilin kanssa (CYP2C8:n estäjä), ja pienenee, kun sitä käytetään yhdessä rifampisiinin kanssa (CYP2C8:n induktori) (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Kun radioaktiivisesti merkittyä pioglitatsonia annettiin suun kautta koehenkilöille, yli puolet merkkiaineesta todettiin ulosteessa (55 %) ja pienempi osa virtsassa (45 %). Eläinten virtsassa tai ulosteessa voidaan havaita vain pieniä määriä muuttumatonta pioglitatsonia. Pioglitatsonin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5–6 tuntia. Aktiivien aineenvaihduntatuotteiden puoliintumisaika on 16–23 tuntia.

Vanhukset

Tasapainotilan farmakokinetiikka on samanlainen nuorten ja 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien elimistössä.

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Potilaissa, joilla on munuaisten vajaatoimintaa pioglitatsonin ja sen aineenvaihduntatuotteiden pitoisuus plasmassa on pienempi kuin potilaissa, joilla on normaali munuaistoiminta, mutta puhdistuma on samanlainen kummassakin potilasryhmässä. Siksi vapaan (sitoutumattoman) pioglitatsonin pitoisuus pysyy ennallaan.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Pioglitatsonin kokonaispitoisuus plasmassa pysyy muuttumattomana, mutta jakautumistilavuus kasvaa. Tästä syystä puhdistuma pienenee ja suurempi osuus pioglitatsonista on vapaana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun toksisuuskokeissa hiirille, rotille, koirille ja apinoille annettiin valmistetta toistuvasti, niillä voitiin todeta johdonmukaisesti plasmatilavuuden kasvua, joka johti hemodiluutioon, anemiaan ja ohimenevään, epäkeskiseen sydämen hypertrofiaan. Lisäksi havaittiin lisääntyneitä rasvan kertymistä ja infiltraatiota, joita havaittiin kaikilla eläinlajeilla, kun plasman lääkeainepitoisuudet olivat ≤ 4 kliiniseen altistukseen verrattuna. Eläinkokeissa näkyi sikiön kehityksen hidastumista pioglitasonihoidon aikana. Tämän voitiin todeta johtuvan siitä, että pioglitasoni vähentää äidin hyperinsulinemiaa sekä raskauden aikana yleensä lisääntyvää insuliiniresistenssiä, vähentäen näin sikiön kasvuun tarvittavan ravinnon saatavuutta.

Pioglitatsonin ei havaittu olevan genotoksinen kattavassa *in vivo* - ja *in vitro* -koesarjassa. Yli 2 vuoden ajan pioglitatsonilla hoidetuilla rotilla todettiin lisääntyneen virtsarakon epiteelin hyperplasia (koirailla ja naarailla) ja kasvainten lisääntymistä (koirailla).

Virtsatiekiviä ja niiden muodostumista sekä niistä johtuvaa ärsytystä ja hyperplasiaa pidettiin urosrotista havaitun tuumorigeenisen vasteen mekanistisena selityksenä. 24 kuukautta kestäneessä mekanistisessa tutkimuksessa urosrotilla todettiin, että pioglitasoni suurensi virtsarakon hyperplastisten muutosten ilmaantuvuutta. Ruokavalion happamoittaminen vähensi merkittävästi kasvainten ilmaantuvuutta, mutta ei poistanut sitä kokonaan. Mikrookiteiden esiintyminen pahensi hyperplastista vastetta, mutta sen ei katsottu olevan hyperplastisten muutosten pääasiallinen aiheuttaja. Näiden urosrotilla todettujen tuumorigeenisten löydösten merkitystä ihmiselle ei voida sulkea pois.

Hiirissä sukupuolesta riippumatta ei havaittu tuumorigeenistä vaikutusta. Virtsarakon hyperplasiaa ei todettu enintään 12 kuukautta pioglitatsonilla hoidetuissa koirissa tai apinoissa.

Familiaalisen adenomatoottisen polypoosin (FAP) eläinmallissa kahden muun tiatsolidiinidionin anto lisäsi paksusuolen tuumorien kirjoa. Tämän löydöksen merkitystä ei tiedetä.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi:

Pioglitatsonin kliinisestä käytöstä ei odoteta aiheutuvan ympäristöön kohdistuvia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karmelloosikalsium,
hyproloosi,
laktoosimonohydraatti,
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiininen läpipainopakkaus. Pakkauksessa on 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 tai 196 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/150/001
EU/1/00/150/002
EU/1/00/150/003
EU/1/00/150/004
EU/1/00/150/005
EU/1/00/150/006
EU/1/00/150/007
EU/1/00/150/008
EU/1/00/150/009
EU/1/00/150/010
EU/1/00/150/011
EU/1/00/150/012
EU/1/00/150/013
EU/1/00/150/014
EU/1/00/150/015

EU/1/00/150/016
EU/1/00/150/017
EU/1/00/150/018
EU/1/00/150/019
EU/1/00/150/020
EU/1/00/150/021
EU/1/00/150/022
EU/1/00/150/023
EU/1/00/150/024
EU/1/00/150/025
EU/1/00/150/026
EU/1/00/150/027
EU/1/00/150/028
EU/1/00/150/029
EU/1/00/150/030

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 13/10/2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31/08/2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park, Kilruddery
County Wicklow
Irlanti

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT TAI RAJOITUKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

– Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

– Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltija toimittaa koulutusmateriaalin kaikille pioglitatsonia mahdollisesti määrääville tai käytettäville lääkäreille. Ennen lääkärin koulutusoppaan jakamista kaikkiin jäsenmaihiin myyntiluvan haltija sopii koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta sekä tiedotussuunnitelmasta kansallisen viranomaisen kanssa.

- Tämä koulutusmateriaali on tarkoitettu lisäämään tietoisuutta tunnetuista virtsarakon syövän ja sydämen vajaatoiminnan riskeistä sekä antamaan yleissuosituksia hyöty/riski-marginaalin optimoimiseksi potilastasolla.
- Lääkärin koulutusmateriaalin pitää sisältää: valmisteyhteenvedo, pakkausseloste ja lääkärin tietopaketti.

Lääkärin tietopaketissa korostetaan seuraavia:

- Potilasvalintakriteerit mukaan lukien tieto, että pioglitatsonia ei saa käyttää ensilinjan hoitona ja että hoidon hyödyt on säännöllisesti arvioitava.
- Virtsarakonsyövän riski sekä oleelliset riskin minimointia koskevat ohjeet.
- Sydämen vajaatoiminnan riski ja oleelliset riskin minimointia koskevat ohjeet.
- Varovaisuus käytettäessä iäkkäille ikään liittyvien riskien suhteen (etenkin virtsarakon syöpä, murtumat ja sydämen vajaatoiminta).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Actos 15 mg tabletit

Pioglitatsoni

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Jokainen tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/150/007 14 tablettia
EU/1/00/150/001 28 tablettia
EU/1/00/150/016 30 tablettia
EU/1/00/150/002 50 tablettia
EU/1/00/150/009 56 tablettia
EU/1/00/150/017 84 tablettia
EU/1/00/150/018 90 tablettia
EU/1/00/150/003 98 tablettia
EU/1/00/150/025 112 tablettia
EU/1/00/150/026 196 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Actos 15 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actos 30 mg tabletit

Pioglitatsoni

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Jokainen tabletti sisältää 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia

28 tablettia

30 tablettia

50 tablettia

56 tablettia

84 tablettia

90 tablettia

98 tablettia

112 tablettia

196 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/150/008 14 tablettia
EU/1/00/150/004 28 tablettia
EU/1/00/150/019 30 tablettia
EU/1/00/150/005 50 tablettia
EU/1/00/150/010 56 tablettia
EU/1/00/150/020 84 tablettia
EU/1/00/150/021 90 tablettia
EU/1/00/150/006 98 tablettia
EU/1/00/150/027 112 tablettia
EU/1/00/150/028 196 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Actos 30 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actos 45 mg tabletit

Pioglitatsoni

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)

Jokainen tabletti sisältää 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia

28 tablettia

30 tablettia

50 tablettia

56 tablettia

84 tablettia

90 tablettia

98 tablettia

112 tablettia

196 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/150/011 14 tablettia
EU/1/00/150/012 28 tablettia
EU/1/00/150/022 30 tablettia
EU/1/00/150/013 50 tablettia
EU/1/00/150/014 56 tablettia
EU/1/00/150/023 84 tablettia
EU/1/00/150/024 90 tablettia
EU/1/00/150/015 98 tablettia
EU/1/00/150/029 112 tablettia
EU/1/00/150/030 196 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Actos 45 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIFOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actos 15 mg tabletit

Pioglitatsoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA (VIKONPÄIVIEN LYHENTEET KALENTERIPAKKAUKSISSA)

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIFOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actos 30 mg tabletit

Pioglitatsoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA (VIIKONPÄIVIEN LYHENTEET KALENTERIPAKKAUKSISSA)

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALUMIINIFOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actos 45 mg tabletit

Pioglitatsoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA (VIIKONPÄIVIEN LYHENTEET KALENTERIPAKKAUKSISSA)

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Actos 15 mg tabletti

Actos 30 mg tabletti

Actos 45 mg tabletti

Pioglitatsoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Actos on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Actos-tabletteja
3. Miten Actos-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Actos-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Actos on ja mihin sitä käytetään

Actos sisältää pioglitatsonia. Sitä käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon (insuliinista riippumaton diabetes) aikuisilla silloin, kun metformiinia ei voida käyttää tai se ei tehoa riittävästi. Tyypin 2 diabetes esiintyy yleensä aikuisilla.

Actos auttaa verensokerisi säätelyssä, kun sinulla on tyypin 2 diabetes. Actos auttaa elimistöäsi käyttämään paremmin tuottamaansa insuliinia. Lääkäri tarkistaa 3-6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, tehoako Actos.

Actos-tabletteja voidaan käyttää yksinään potilaille, jotka eivät voi käyttää metformiinia ja kun ruokavaliohoito ja liikunta eivät riitä verensokerin hallintaan, tai ne voidaan yhdistää muihin hoitoihin (kuten metformiini, sulfonyyliurea tai insuliini), joilla verensokeria ei ole saatu riittävästi hallintaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Actos-tabletteja

Älä ota Actos-tabletteja

- jos olet allerginen pioglitatsonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai sinulla on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on ollut diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, joka aiheuttaa nopeaa laihtumista, pahoinvointia tai oksentelua)
- jos sinulla on tai on ollut virtsarakon syöpä
- jos sinulla esiintyy verivirtsaisuutta, jonka syytä lääkäri ei ole tutkinut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Actos-valmistetta (katso myös kohta 4)

- jos sinulla on nesteen kertymistä elimistöön tai sydämen vajaatoimintaa, etenkin jos olet yli 75-vuotias. Kerro myös lääkärillesi, jos käytät tulehduskipulääkkeitä, jotka voivat myös aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön ja turvotusta.
- jos sinulla on erityinen diabeettinen silmäsairaus nimeltä makulaedeema (turvotus silmän takaosassa).
- jos sinulla on munasarjakysta (munasarjojen monirakkulatauti). Raskauden mahdollisuus saattaa olla suurentunut, koska sinulla saattaa esiintyä jälleen ovulaatio Actos-hoidon aikana. Jos tämä koskee sinua, käytä asianmukaista ehkäisyä suunnittelemattoman raskauden mahdollisuuden estämiseksi.
- jos sinulla on maksa- tai sydänongelmia. Sinulta on otettava verikoe ennen Actos-hoidon aloittamista maksasi toiminnan tarkistamiseksi. Maksan toiminta saatetaan tarkistaa uudelleen säännöllisin väliajoin. Muutamille tyyppi 2 diabetesta pitkään sairastaneille potilaille, joilla oli sydänsairaus tai aiempi aivohalvaus, kehittyi sydämen vajaatoiminta, kun heitä hoidettiin insuliinilla ja Actosilla. Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos huomaat sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten epätavallista hengenahdistusta, nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta (edeema).

Jos käytät Actos-tabletteja muiden diabeteslääkkeiden kanssa, on todennäköisempää, että verensokeripitoisuutesi laskee alle normaalin pitoisuuden (hypoglykemia).

Sinulla saattaa esiintyä myös verenkuvan muutoksia (anemiaa).

Luunmurtumat

Potilailla, erityisesti naisilla, on havaittu enemmän luunmurtumia pioglitatsonihoidon yhteydessä. Lääkäri ottaa tämän huomioon diabeteksesi hoidossa.

Lapset ja nuoret

Käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Actos

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Voit tavallisesti jatkaa muiden lääkkeidesi käyttämistä samaan aikaan kun saat Actos-hoitoa. Tietyt lääkkeet vaikuttavat kuitenkin erityisen todennäköisesti verensokeripitoisuuteen:

- gemfibrotsiili (käytetään veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen)
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden hoitoon)

Kerro lääkärille tai apteekissa, jos käytät jotakin näistä. Verensokeripitoisuutesi on tarkistettava ja Actos-annostasi saattaa olla tarpeen muuttaa.

Actos ruuan ja juoman kanssa

Actos-tabletit voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Niele tabletti veden kanssa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille,

- jos olet tai arvelet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta.
- jos imetat tai suunnittelet lapsesi imettämistä.

Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita, mutta ole varovainen, jos sinulla on näköhäiriöitä.

Actos sisältää laktoosimonohydraattia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen Actos-tablettien ottamista.

3. Miten Actos-tabletteja otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen aloitusannos on yksi 15 mg:n tai 30 mg:n pioglitatsonitabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa suurentaa annosta enintään 45 mg:n annokseen kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo, mikä annos sinun tulee ottaa.

Jos Sinusta tuntuu, että Actos-tablettien teho ei riitä, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Kun Actos-tabletteja käytetään yhdessä muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa (esimerkiksi insuliini, klooripropamidi, glibenklamidi, gliklatsidi, tolbutamidi), lääkäri kertoo, onko muun lääkityksen vähentäminen aiheellista.

Kun käytät Actosta, sinun pitää lääkärisi lähettämänä käydä verikokeessa aika ajoin. Näin varmistetaan, että maksasi toiminta on normaalia.

Mikäli noudatat erityistä diabetesruokavaliota, jatka sitä normaaliin tapaan Actos-hoidon aikana.

Painosi tulee tarkistaa säännöllisin väliajoin. Mikäli painosi nousee, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Jos otat enemmän Actos-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia tai jos joku muu tai lapsi ottaa lääkettäsi, kerro asiasta välittömästi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Verensokeripitoisuutesi saattaa pienentyä alle normaalipitoisuuden ja sitä voidaan suurentaa nauttimalla sokeria. Sinun on suositeltavaa pitää mukanasi sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

Jos unohtat ottaa Actos-tabletteja

Ota Actos-tabletit päivittäin saamiesi ohjeiden mukaisesti. Jos kuitenkin yksi annos jää väliin, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Actos-tablettien käytön

Actos-tabletteja on otettava joka päivä, jotta ne vaikuttavat asianmukaisella tavalla. Jos lopetat Actos-tablettien ottamisen, verensokeripitoisuus saattaa suurentua. Keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käytön lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla on havaittu etenkin seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Sydämen vajaatoimintaa on havaittu yleisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä) potilailla, jotka käyttävät Actos-tabletteja yhdessä insuliinin kanssa. Oireisiin kuuluu epätavallinen hengenahdistus tai nopea painonnousu tai paikallinen turvotus (edeema). Jos huomaat mitään näistä oireista ja etenkin jos olet yli 65-vuotias, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Virtsarakon syöpää on havaittu melko harvinaisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta) potilailla, jotka käyttävät Actos-tabletteja. Sen oireita ja merkkejä ovat verivirtsaisuus, kipu virtsatessa tai äkillinen virtsaamistarve. Jos sinulla esiintyy jotakin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Myös paikallista turvotusta (edeema) on havaittu hyvin yleisesti (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä) potilailla, jotka käyttävät Actos-tabletteja yhdessä insuliinin kanssa. Jos huomaat tällaisen haittavaikutuksen, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Luumurtumia on havaittu yleisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä) naispotilailla, jotka käyttävät Actos-tabletteja, ja niitä on ilmoitettu myös Actos-tabletteja käyttävillä miespotilailla (yleisyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jos huomaat tällaisen haittavaikutuksen, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Myös näön hämärtymistä silmän takaosan turpoamisen vuoksi (tai nesteen kertyessä silmän takaosaan) on havaittu (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin) potilailla, jotka käyttävät Actos-tabletteja. Jos sinulla esiintyy tällaisia oireita ensimmäistä kertaa tai jos oireet pahenevat, kerro siitä lääkärille mahdollisimman pian.

Actos-valmistetta käyttävillä potilailla on havaittu allergisia reaktioita (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, johon liittyy nokkosihottumaa ja mahdollisesti hengitys- tai nielemisvaikeuksia aiheuttavaa kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, lopeta lääkkeen käyttö ja ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin.

Osalla Actos-tabletteja käyttäneistä potilaista on esiintynyt myös muita haittavaikutuksia:

yleiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä)

- hengitystieinfektio
- näköhäiriöt
- painon nousu
- kosketustunnon puuttuminen

melko harvinaiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta)

- sivuontelotulehdus (sinuiitti)
- univaikkeudet (unettomuus)

tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

- kohonnut maksaentsyymipitoisuus
- allergiset reaktiot

Myös muita haittavaikutuksia on esiintynyt, kun jotkut potilaat ovat käyttäneet Actos-tabletteja samanaikaisesti muiden diabeteslääkkeiden kanssa:

hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- pienentynyt verensokeripitoisuus (hypoglykemia)

yleiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- huimaus
- nivelkipu
- impotenssi
- selkäkipu
- hengästyneisyys
- veren punasolumäärän vähäinen pieneneminen
- ilmavaivat

melko harvinaiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta)

- sokeria virtsassa, proteiineja virtsassa
- entsyymien lisääntyminen
- pyörimisen tunne (vertigo)
- hikoilu
- väsymys
- ruokahalun lisääntyminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Actos-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Actos sisältää

- Actos-tablettien vaikuttava aine on pioglitatsoni.
- Yhdessä Actos 15 mg -tablettissa on 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).
- Yhdessä Actos 30 mg -tablettissa on 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).
- Yhdessä Actos 45 mg -tablettissa on 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, hyproloosi, karmelloosikalsium ja magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2 ”Actos sisältää laktoosimonohydraattia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Actos 15 mg -tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä kuperapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on luku ‘15’ ja toisella lukee ’ACTOS’.
- Actos 30 mg -tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä tasapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on luku ‘30’ ja toisella lukee ’ACTOS’.
- Actos 45 mg -tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä tasapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on luku ‘45’ ja toisella lukee ’ACTOS’.

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 ja 196 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, DK-2630 Taastrup, Tanska.

Valmistaja

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlanti.
[Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas \(Madrid\), Espanja.](#)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726817280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 (91) 663 50 00

France

Takeda France
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +358 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31 (0) 30 60 25 800

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H
Tel: +43(0)800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 6600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība
Latvijā
Tel: +371 6 7 364 000

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545250

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt glimepiridiä/pioglitatsonihydrokloridia, metformiinia/pioglitatsonia, pioglitatsonia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Tuotetiedoissa (valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4 ja 4.8) on jo tietoa kliinisten tutkimusten tuloksista, joissa suurentunut luunmurtumariski havaittiin vain naisilla. Markkinoilletulon jälkeisten epidemiologisten tietojen mukaan suurentunut murtumariski kuitenkin koskee sekä miehiä että naisia, ja pitkäaikaishoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta. Näin ollen suositellaan, että pioglitatsonia sisältävien valmisteiden tuotetiedot päivitetään vastaamaan markkinoilletulon jälkeisiä tietoja valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluviin kohtiin.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Glimepiridiä/pioglitatsonihydrokloridia, metformiinia/pioglitatsonia, pioglitatsonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että glimepiridiä/pioglitatsonihydrokloridia, metformiinia/pioglitatsonia, pioglitatsonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino ei muutu edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.