

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glustin 15 mg tabletit  
Glustin 30 mg tabletit  
Glustin 45 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Glustin 15 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

### *Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

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

### Glustin 30 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

### *Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

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

### Glustin 45 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

### *Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

### Glustin 15 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja kuperapintaisia. Toisella puolella on merkintä '15' ja toisella puolella AD4.

### Glustin 30 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja tasapintaisia. Toisella puolella on merkintä '30' ja toisella puolella AD4.

### Glustin 45 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja tasapintaisia. Toisella puolella on merkintä '45' ja toisella puolella AD4.

## 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 säätelemään veren glukoositasoa ja joille metformiini on vasta-aiheinen tai ei sovi siedettävyyden takia (ks. kohta 4.4).

Potilaan hoitovaste (esim. HbA<sub>1c</sub> -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.

### Erityispotilasryhmät

#### *Vanhukset*

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa ikääntyneitä potilaita (ks. 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 kreatiniinipuhdistuma > 4 ml/min) (ks. 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*

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

## Antotapa

Pioglitatsonitabletit otetaan suun kautta kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai tyhjän 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 pioglitasonia on käytetty yhdessä insuliinin kanssa tai kun pioglitasonilla on hoidettu potilaita, joilla on jo aikaisemmin esiintynyt sydämen vajaatoimintaa. Kun pioglitasonia 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 pioglitasonia ja tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), mukaan lukien selektiivisiä COX-2-estäjiä. Pioglitasonihoito tulee lopettaa, jos sydäntilanne heikkenee.

Pioglitasonilla tehtiin kardiovaskulaarinen päätetapahtumatutkimus alle 75-vuotiaille potilaille, joilla oli tyyppi 2 diabetes ja edeltävästi todettu kliinisesti merkitsevä valtimonkoveutustauti. 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 pioglitasonia saaneilla potilailla (19 tapausta, 12 506 potilasta, 0,15 %) kuin kontrolliryhmässä (7 tapausta, 10 212 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 %) pioglitasonia 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 (ks. 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 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 lääkärin 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 pioglitasoniryhmässä oli yli 8100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7400 potilasta. Hoitoaika oli enimmillään 3,5 vuotta.

Pioglitasoniryhmässä 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 %).

Pioglitasoniryhmässä 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 (ks. kohta 4.6).

Pioglitatsonia tulee käyttää varoen samanaikaisten sytokromi P450 2C8:n estäjien (esim. gemfibrosiili) tai induktorien (esim. rifampisiini) käytön yhteydessä. Diabetestasapainoa tulee seurata tarkoin. Pioglitatsonin annosmuutosta suositellulla annosalueella tai muutoksia diabeteshoitoon tulee harkita (ks. kohta 4.5).

Glustin-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Interaktiotutkimuksissa on todettu, että pioglitatsonilla ei ole olennaista vaikutusta digoksiiniin, varfariiniin, 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-reduktaasiin estäjät) kanssa ei ole odotettavissa.

Pioglitatsonin annostelun yhdessä gemfibrotsiilin (sytokromi P450 2C8:n estäjä) kanssa on raportoitu johtavan pioglitatsonin pitoisuuskäyrän alle jäävän alan (AUC) suurenemiseen kolminkertaiseksi. Koska annosriippuvaiset haittavaikutukset voivat lisääntyä, pioglitatsonin annosta voidaan joutua pienentämään samanaikaisen gemfibrotsiilin käytön yhteydessä. Diabetestasapainon tarkkaa seuranta on harkittava (ks. kohta 4.4). Pioglitatsonin ja rifampisiinin (sytokromi P450 2C8:n induktori) yhtäaikaisen käytön on raportoitu johtavan pioglitatsonin AUC:n pienenemiseen 54 %. Pioglitatsonin annosta voidaan joutua suurentamaan, kun rifampisiinia käytetään samanaikaisesti. Diabetestasapainon tarkkaa seuranta on harkittava (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**

Glustin-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			
		metformiinin kanssa	sulfonyyliurean kanssa	metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
<b>Infektiot</b>					
ylähengitystieinfektio	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
keuhkoputkitulehdus					yleinen
sinuiitti	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>					
virtsarakon syöpä	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>					
anemia		yleinen			
<b>Immuunijärjestelmä</b>					
yliherkkyys- ja allergiset reaktiot <sup>1</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>					
hypoglykemia			melko harvinainen	hyvin yleinen	yleinen
ruokahalun lisääntyminen			melko harvinainen		
<b>Hermosto</b>					
hypestesia	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
päänsärky		yleinen	melko harvinainen		
heitelhuimaus			yleinen		
unettomuus	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<b>Silmät</b>					
näköhäiriö <sup>2</sup>	yleinen	yleinen	melko harvinainen		
makulaturvotus	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon



Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono- terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfonyyli- urean kanssa	metfor- miinin ja sulfonyyli- urean kanssa	insuliinin kanssa
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>					
kiertohuimaus			melko harvinainen		
<b>Sydän</b>					
sydämen vajaatoiminta <sup>3</sup>					yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>					
hengenahdistus					yleinen
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>					
ilmavaivat		melko harvinainen	yleinen		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>					
hikoilu			melko harvinainen		
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>					
luunmurtuma <sup>4</sup>	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
nivelkipu		yleinen		yleinen	yleinen
selkäkipu					yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>					
verivirtsaisuus		yleinen			
glukosuria			melko harvinainen		
proteinuria			melko harvinainen		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>					
erektiohäiriö		yleinen			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>					
turvotus <sup>5</sup>					hyvin yleinen
väsymys			melko harvinainen		

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono-terapia	Yhdistelmähoito			
		metformiinin kanssa	sulfonyyliurean kanssa	metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
<b>Tutkimukset</b>					
painon nousu <sup>6</sup>	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
kohonnut veren kreatiini-fosfokinaasi-pitoisuus				yleinen	
suurentunut laktaatti-dehydrogenaasi-pitoisuus			melko harvinainen		
suurentunut alaniiniaminotransferaasi-pitoisuus <sup>7</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

<sup>3</sup> 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 valtimonkovektustauti, 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  $\geq 65$ -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 %  $\geq 65$ -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 (ks. kohta 4.4).

<sup>4</sup> Kliinisten tutkimusten aikana haittavaikutuksina ilmoitetuista luun murtumista tehtiin yhteisanalyysi. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, vertailevia kaksoissokkotutkimuksia, joissa pioglitatsoniryhmässä oli yli 8 100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7 400 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).

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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 lisättyä 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.

<sup>7</sup> Pioglitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvon suurenemista yli kolminkertaiseksi normaalien 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 yhdistelmähoitossa. Yliannostapauksissa 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 pienemiseen. Ilmeisesti pioglitatsoni vaikuttaa aktivoimalla tiettyjä tumareseptoreita (peroksisomiproliferaattorin aktivoima gammareseptori). Tumareseptorien aktivoituminen johtaa maksassa, rasvasoluissa ja poikkijuovaisissa lihassoluissa lisääntyneeseen insuliinierkkyyteen. 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<sub>1c</sub> ≥ 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<sub>1c</sub> < 8,0 %), kun gliklatsidia saaneiden vastaava luku oli 50 %.

Kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa pioglitatsonia verrattiin gliklatsidiin metformiiniin liitettyinä. Vuoden jälkeen sokeritasapaino oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä, kun mittana käytettiin HbA<sub>1c</sub>:n keskimääräistä muutosta lähtöarvoon verrattuna. Toisen vuoden aikana HbA<sub>1c</sub> -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<sub>1c</sub> 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 insuliinierkkyyttä. Kaksi vuotta kestäneet tutkimukset ovat osoittaneet tämän vaikutuksen pysyvyyden.

Vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsonilla saavutettiin johdonmukaisesti lähtöarvoon verrattuna tilastollisesti merkitsevä aleneminen albumiini/kreatiniini 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 rasvamuu-  
tosten myötä insuliinierkkyyden 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-kolesterolitaso nousu.

Plaseboon, metformiiniin ja gliklatsidiin verrattuna pioglitatsoni laski plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaispitoisuutta ja nosti HDL-kolesterolitasoa kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Plaseboon verrattuna pioglitatsoni ei tilastollisesti merkitsevästi nostanut LDL-kolesterolitasoa, kun taas metformiini ja gliklatsidi alensivat LDL-kolesterolitasoa. 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 päätetapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5 238 tyypin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkovetustauti. 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 metformiiniin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Tutkimuksen sisäänottoon vaadittiin, että potilaalla oli ollut yksi tai useampia seuraavista: sydäninfarkti, aivohalvaus, perkutaaninen sepelvaltimoimenpide 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, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, asetyylisalisyylihappoa, statiineja, fibraatteja).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta siihen, kun potilaalle ilmaantui jokin seuraavista: kuolema (kaikki syyt), ei-kuolemaan-johdaneet sydäninfarktit, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä näissä ensisijaisissa päätetapahtumissa. Tulosten valossa pioglitatsonin käyttöön ei liity pitkällä aikavälillä

sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä vaikutuksia. 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 Glustin-tablettien käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### 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 voimakkaasti maksassa alifaattisten metyleeniryhmien hydroksyloitumisen kautta. Tämä tapahtuu pääasiassa sytokromin P450 2C8:n kautta, vaikkakin muut isoentsyymit voivat osallistua vähemmässä määrin. Kolme kuudesta tunnistetusta aineenvaihduntatuotteesta on biologisesti aktiivia (M-II, M-III ja M-IV).

Pioglitatsoni ja metaboliitti M-III vaikuttavat tehoon yhtä paljon, kun huomioidaan aktiivisuus, pitoisuudet ja proteiineihin sitoutuminen. Tämän perusteella M-IV:n myötävaikutus tehoon on suunnilleen kolminkertainen pioglitatsoniin nähden, kun taas M-II:n suhteellinen teho on minimaalinen.

*In vitro* -tutkimuksissa pioglitatsonin ei ole todettu estävän mitään sytokromin P450 alatyyppejä. P450-isoentsyymien 1A, 2C8/9 ja 3A4 induktiota ihmisessä ei ole osoitettu.

Interaktiotutkimuksissa on todettu, että pioglitatsonilla ei ole olennaista vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenpropromonin tai metformiinin farmakokineetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Samanaikainen pioglitatsonin ja gemfibrotsiilin (sytokromi 450 2C8:n estäjä) tai rifampisiinin (sytokromi 450 2C8:n induktori) käytön on vastaavasti raportoitu lisäävän tai vähentävän pioglitatsonin plasmapitoisuutta (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  $\leq 4$  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 (koirilla ja naarailla) ja kasvainten lisääntymistä (koirilla).

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. Mikrokitteiden 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 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Alumiininen läpipainopakkaus. Pakkauksessa on 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 tai 98 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/1/00/151/001  
EU/1/00/151/002  
EU/1/00/151/003  
EU/1/00/151/004  
EU/1/00/151/005  
EU/1/00/151/006  
EU/1/00/151/007  
EU/1/00/151/008  
EU/1/00/151/009  
EU/1/00/151/010  
EU/1/00/151/011  
EU/1/00/151/012  
EU/1/00/151/013  
EU/1/00/151/014  
EU/1/00/151/015  
EU/1/00/151/016  
EU/1/00/151/017  
EU/1/00/151/018  
EU/1/00/151/019  
EU/1/00/151/020  
EU/1/00/151/021  
EU/1/00/151/022  
EU/1/00/151/023  
EU/1/00/151/024

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11/10/2000  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31/08/2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- 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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **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).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glustin 15 mg tabletit  
pioglitatsoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**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/1/00/151/007 14 tablettia  
EU/1/00/151/001 28 tablettia  
EU/1/00/151/014 30 tablettia  
EU/1/00/151/002 50 tablettia  
EU/1/00/151/023 56 tablettia  
EU/1/00/151/015 84 tablettia  
EU/1/00/151/016 90 tablettia  
EU/1/00/151/003 98 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Glustin 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glustin 30 mg tabletit  
pioglitatsoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**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/1/00/151/008 14 tablettia  
EU/1/00/151/004 28 tablettia  
EU/1/00/151/017 30 tablettia  
EU/1/00/151/005 50 tablettia  
EU/1/00/151/024 56 tablettia  
EU/1/00/151/018 84 tablettia  
EU/1/00/151/019 90 tablettia  
EU/1/00/151/006 98 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Glustin 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glustin 45 mg tabletit  
pioglitatsoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**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/1/00/151/009 14 tablettia  
EU/1/00/151/010 28 tablettia  
EU/1/00/151/020 30 tablettia  
EU/1/00/151/011 50 tablettia  
EU/1/00/151/012 56 tablettia  
EU/1/00/151/021 84 tablettia  
EU/1/00/151/022 90 tablettia  
EU/1/00/151/013 98 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Glustin 45 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glustin 15 mg tabletit  
pioglitatsoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

KALENTERIPAKKAUKSET:

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glustin 30 mg tabletit  
pioglitatsoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

KALENTERIPAKKAUKSET:

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glustin 45 mg tabletit  
pioglitatsoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

KALENTERIPAKKAUKSET:

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Glustin 15 mg tabletti**  
**Glustin 30 mg tabletti**  
**Glustin 45 mg tabletti**  
pioglitatsoni

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, 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 Glustin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Glustin-tabletteja
3. Miten Glustin-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Glustin-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Glustin on ja mihin sitä käytetään**

Glustin 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.

Glustin auttaa veresi glukoositasoa säätelyssä, kun sinulla on tyypin 2 diabetes. Glustin auttaa elimistöäsi käyttämään paremmin tuottamaansa insuliinia. Lääkäri tarkistaa 3-6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, tehoaako Glustin.

Glustin-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 Glustin-tabletteja**

**Älä ota Glustin-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 Glustin-valmistetta (ks. 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 Glustin-hoidon aikana. Jos tämä koskee sinua, käytä asianmukaista ehkäisyä suunnittelemattoman raskauden mahdollisuuden estämiseksi.
- jos sinulla on maksa- tai sydänongelmia. Sinulta on otettava verikoe ennen Glustin-hoidon aloittamista maksasi toiminnan tarkistamiseksi. Maksan toiminta saatetaan tarkistaa uudelleen säännöllisin väliajoin. Muutamille tyyppiin 2 diabetesta pitkään sairastaneille potilaille, joilla oli sydänsairaus tai aiempi aivohalvaus, kehittyi sydämen vajaatoiminta, kun heitä hoidettiin insuliinilla ja Glustinilla. Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos huomaat sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten epätavallista hengenahdistusta, nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta (edeema).

Jos käytät Glustin-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 Glustin**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Voit tavallisesti jatkaa muiden lääkkeidesi käyttämistä samaan aikaan kun saat Glustin-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 Glustin-annostasi saattaa olla tarpeen muuttaa.

## **Glustin ruuan ja juoman kanssa**

Glustin-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.



### **Glustin sisältää laktoosimonohydraattia**

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

### **3. Miten Glustin-tabletteja otetaan**

Ota 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 Glustin teho ei riitä, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

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

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

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

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

#### **Jos otat enemmän Glustin-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 mukana sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

#### **Jos unohdat ottaa Glustin-tabletteja**

Ota Glustin-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 Glustin-tablettien käytön**

Glustin-tabletteja on otettava joka päivä, jotta ne vaikuttavat asianmukaisella tavalla. Jos lopetat Glustin-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 Glustin-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 Glustin-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 Glustin-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 Glustin-tabletteja, ja niitä on ilmoitettu myös Glustin-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 potilailla, jotka käyttävät Glustin-tabletteja (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Jos sinulla esiintyy tällaisia oireita ensimmäistä kertaa tai jos oireet pahenevat, kerro siitä lääkärille mahdollisimman pian.

Glustin-valmistetta käyttävillä potilailla on havaittu allergisia reaktioita, joiden esiintymistiheys on tuntematon (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 Glustin-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)
- univaikeudet (unettomuus)

tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

- kohonnut maksaentsyymipitoisuus
- allergiset reaktiot

Myös muita haittavaikutuksia on esiintynyt, kun jotkut potilaat ovat käyttäneet Glustin-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. Glustin-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 lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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 Glustin sisältää**

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

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

- Glustin 15 mg-tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä kuperapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on luku 15 ja toisella puolella AD4.
- Glustin 30 mg-tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä tasapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on luku 30 ja toisella puolella AD4.
- Glustin 45 mg-tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä tasapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on luku 45 ja toisella puolella AD4.

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

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

### **Lietuva**

Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

### **Nederland**

Takeda Nederland bv  
Tel: +31 23 56 68 777

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infonorge@takeda.com](mailto:infonorge@takeda.com)

### **Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

### **Österreich**

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

### **España**

Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 14 99 00  
[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

### **Polska**

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

### **France**

Takeda France  
Tél: +33 1 46 25 16 16

### **Portugal**

Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457

**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](mailto:vistor@vistor.is)

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

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

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**România**  
Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**  
Takeda GmbH Podružnica Slovenija  
Tel: +386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**  
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600

**Suomi/Finland**  
Takeda Oy  
Puh/Tel: +358 20 746 5000

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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

**LIITE IV**  
**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN**  
**MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

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

Myyntiluvan haltija on toimittanut uutta tietoa, joka liittyy turvallisuustietojen yhteenvedossa lueteltuihin tärkeisiin tunnistettuihin ja tärkeisiin mahdollisiin riskeihin. Meneillään olevan raportointikauden aikana esitetystä tietoaineistosta ei saatu uutta tietoa, joka sallisi näiden riskien pienentämisen, hallinnan tai luonnehdinnan jatkamisen. Esitettyjen tietojen perusteella hyväksytyissä valmistetiedoissa mainitut riskienminimointitoimet katsotaan lueteltujen turvallisuusriskien osalta riittäviksi.

Huomioiden riskien minimoinnin lisätoimenpiteiden käyttöönoton jälkeen kertyneet tiedot lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) oli yhtä mieltä myyntiluvan haltijan ehdotuksesta lopettaa lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi. Tämän vuoksi ehdot tai rajoitukset, jotka koskevat lääkevalmisteen turvallista ja tehokasta käyttöä, on päivitettävä siten, että lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi poistetaan. Riskinhallintasuunnitelma on päivitetty vastaavasti.

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-haittasapaino ei muutu edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.