

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletit  
Pioglitazone Actavis 30 mg tabletit  
Pioglitazone Actavis 45 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Pioglitazone Actavis 15 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) (*pioglitazoni*).

### *Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:*

Yksi tabletti sisältää 37,77 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

### Pioglitazone Actavis 30 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) (*pioglitazoni*).

### *Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:*

Yksi tabletti sisältää 75,54 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

### Pioglitazone Actavis 45 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) (*pioglitazoni*).

### *Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:*

Yksi tabletti sisältää 113,31 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

### Pioglitazone Actavis 15 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia, litteitä, viistottuja ja pyöreitä, halkaisijaltaan n.5,5 mm. Niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”TZ15”.

### Pioglitazone Actavis 30 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia, litteitä, viistottuja ja pyöreitä, halkaisijaltaan n.7 mm. Niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”TZ30”.

### Pioglitazone Actavis 45 mg tabletit

Tabletit ovat valkoisia, litteitä, viistottuja ja pyöreitä, halkaisijaltaan n.8 mm. Niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”TZ45”.

## 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 (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. 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

#### *Iäkkäät potilaat*

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 kreatiniinipuhdistuma > 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. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Pediatriset potilaat

Pioglitazone Actavis -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 tyhjiin mahaan. Tabletit niellään vesilasillisen kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Pioglitatsoni on kontraindikoitu, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai lääkkeen jollekin apuaineelle.
- sydämen vajaatoiminta tai aikaisemmin ollut sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka I - IV).
- maksan vajaatoiminta
- diabeettinen ketoasidoosi
- todettu tai aiemmin sairastettu virtsarakon syöpä
- tutkimatonta makroskooppista hematuriaa.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta*

Pioglitatsoni 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 pioglitatsonin 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. Pioglitatsonihoito tulee lopettaa, jos sydäntilanne heikkenee.

Pioglitatsonilla tehtiin kardiovaskulaarinen päätetapahtumatutkimus alle 75-vuotiaille potilaille, joilla oli tyyppi 2 diabetes ja edeltävästi todettu kliinisesti merkitsevä valtimonkoveitustauti. Potilaalle lisättiin pioglitatsoni 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 potilaat*

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, 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 %) 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 edeema. On epäselvää, onko pioglitatsonin ja makulaedeeman välillä suoraa yhteyttä, mutta lääkäreiden tulisi ottaa huomioon makulaedeeman mahdollisuus, jos potilas valittaa näöntarkkuuden heikentymistä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

### *Muut*

Naisilla havaittiin olevan lisääntynyt murtumien esiintyvyys yhteisanalyyseissä, jossa tarkasteltiin kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksina esiintyneitä murtumia. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, kontrolloituja kaksoissokkotutkimuksia, joiden pioglitasoniryhmässä oli yli 8 100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7 400 potilasta. Hoitoaika oli enimmillään 3,5 vuotta.

Pioglitasoniryhmässä havaittiin murtumia 2,6 %:lla naisista ja vertailuryhmässä 1,7 %:lla naisista. Miehillä, jotka saivat pioglitasonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitasoni 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 pioglitasonilla 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 pioglitasonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitasoni 1,7 % vs. vertailuvalmiste 2,1 %).

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

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

Koska pioglitasoni 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 pioglitasonihoidon aikana, hoito on lopetettava (katso kohta 4.6).

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

Pioglitazone Actavis -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

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

Pioglitasonin ja gemfibrotsiilin (CYP2C8:n estäjä) yhteiskäytön on ilmoitettu johtaneen pioglitasonin AUC-arvojen kolminkertaistumiseen. Annosriippuvaisten haittavaikutusten lisääntyminen on mahdollista, joten pioglitasonin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti gemfibrotsiilia. Diabeteksen hoitotasapainon huolellista seurantaa

tulee harkita (ks. kohta 4.4). Pioglitatsonin ja rifampisiinin (CYP2C8:n induktori) yhteiskäytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen pienenemiseen 54 %. Pioglitatsioniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti rifampisiinia. Diabeteksen hoitotasapainon huolellista seuranta tulee harkita (ks. kohta 4.4).

#### 4.6 Fertiliiteetti, 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 pioglitatsioni 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 koneidenkäyttökykyyn

Pioglitazone Actavis -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan on kuitenkin oltava varovainen ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos hänellä esiintyy näköhäiriöitä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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 yleisyysluokassa 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
<b>Infektiot</b>					
ylähengitystie- infektio	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
keuhkoputken- tulehdus					yleinen
sinuiitti	melko	melko	melko	melko	melko

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono- terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
	harvinainen	harvinainen	harvinainen	harvinainen	harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>					
anemia		yleinen			
<b>Immuuni-järjestelmä</b>					
Yliherkkyyss- 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		
heittehuimaus			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
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>					
Kiertohuimaus			melko harvinainen		
<b>Sydän</b>					
sydämen vajaatoiminta <sup>3</sup>					yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>					
virtсарakon syöpä	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>					
hengenahdistus					yleinen



Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono- terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
<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		
<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 alaniiniamino- transferaasi- 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 valtimonkovektauti, 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 käyttäville  $\geq 65$ -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 markkinoille tulon jälkeen, ja useammin silloin, kun pioglitatsonia käytettiin yhdistettynä insuliiniin tai potilaille, joilla oli esiintynyt sydämen vajaatoimintaa aikaisemmin.

<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 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.

<sup>7</sup> 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 markkinoille tulon 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 lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon 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:n 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 pienemiseen. Ilmeisesti pioglitatsoni vaikuttaa aktiivomalla tiettyjä tumareseptoreita (peroksisomiproliferaattorin aktivoiva 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  $HbA1c \geq 8,0\%$  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  $HbA1c < 8,0\%$ ), 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  $HbA1c$ :n keskimääräistä muutosta lähtöarvoon verrattuna. Toisen vuoden aikana  $HbA1c$ -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.  $HbA1c$  pieneni keskimäärin 0,45 prosenttiyksikköä 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 osittaneet 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 rasvamuutosten myötä insuliiniherkkyyden on todettu parantuvan pioglitasoni 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.

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

PROactive-tutkimus, jonka päätapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5 238:lle tyypin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkovetustauti. Potilaat saivat aiemman diabeteslääkityksen sekä sydän- ja verisuonitautilääkityksen lisäksi satunnaisarvonnan mukaan joko pioglitasonia 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 sydäninfarktut, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimotoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä ensisijaisessa päätapahtumassa. Tulosten valossa pioglitasonin 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 Pioglitazone Actavis –tablettien käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tyypin 2 diabeteksen hoidossa. Katso kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### *Imeytyminen*

Pioglitasoni imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. Muuttumattoman pioglitasonin 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. Ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 80 %.

### *Jakautuma*

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 P450 2C8 -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-isoentsyymin 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 gemfibrosiilin 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.

#### *Iäkkäät henkilöt*

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 lisääntyntä rasvan kertymistä ja infiltraatiota, joita havaittiin kaikilla eläinlajeilla, kun plasman lääkeainepitoisuudet olivat  $\leq 4$ -kertaiset kliiniseen altistukseen verrattuna. Eläinkokeissa näkyi sikiön kehityksen hidastumista pioglitasonihoidon aikana. Tämän voitiin todeta johtuvan siitä, että pioglitatsoni 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 pioglitatsoni suurensi virtsarakon hyperplastisten muutosten ilmaantuvuutta. Ruokavalion happamoittaminen vähensi merkitsevästi 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  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoort**

Alumiininen läpipainopakkaus. Pakkauksessa on 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 100 tablettia.

14, 28, 56, 84 ja 98 tablettia sisältävien pakkausten läpipainolevyihin on merkitty viikonpäivien lyhenteet (Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su).

Kaikkia pakkauskoortia ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76 - 78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/755/001  
EU/1/12/755/002  
EU/1/12/755/003  
EU/1/12/755/004  
EU/1/12/755/005  
EU/1/12/755/006  
EU/1/12/755/007  
EU/1/12/755/008  
EU/1/12/755/009  
EU/1/12/755/010  
EU/1/12/755/011  
EU/1/12/755/012  
EU/1/12/755/013  
EU/1/12/755/014  
EU/1/12/755/015  
EU/1/12/755/016  
EU/1/12/755/017  
EU/1/12/755/018  
EU/1/12/755/019  
EU/1/12/755/020  
EU/1/12/755/021  
EU/1/12/755/022  
EU/1/12/755/023  
EU/1/12/755/024  
EU/1/12/755/025  
EU/1/12/755/026  
EU/1/12/755/027

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15/03/2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
  
- 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 VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Actavis Ltd.  
BLB 016 Bulebel Industrial Estate  
Zejtun ZTN 3000  
Malta

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

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana tästä lääkevalmisteesta ei tarvitse toimittaa määräaikaista turvallisuuskatsauksia. Myyntiluvan haltijan on kuitenkin toimitettava määräaikaista turvallisuuskatsauksia tästä lääkevalmisteesta, jos valmiste sisältyy unionin viitepäivien luetteloon (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 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.

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

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletit

*pioglitazoni*

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

Jokainen tabletti sisältää 15 mg *pioglitazoni* (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
30 tablettia  
50 tablettia  
56 tablettia  
84 tablettia  
90 tablettia  
98 tablettia  
100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

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**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/755/001 [14 tablettia]  
EU/1/12/755/002 [28 tablettia]  
EU/1/12/755/003 [30 tablettia]  
EU/1/12/755/004 [50 tablettia]  
EU/1/12/755/005 [56 tablettia]  
EU/1/12/755/006 [84 tablettia]  
EU/1/12/755/007 [90 tablettia]  
EU/1/12/755/008 [98 tablettia]  
EU/1/12/755/009 [100 tablettia]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

Pioglitazone Actavis 15 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pioglitazone Actavis 30 mg tabletit

*pioglitazoni*

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

Jokainen tabletti sisältää 30 mg *pioglitazoni* (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
30 tablettia  
50 tablettia  
56 tablettia  
84 tablettia  
90 tablettia  
98 tablettia  
100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

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**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/755/010 [14 tablettia]  
EU/1/12/755/011 [28 tablettia]  
EU/1/12/755/012 [30 tablettia]  
EU/1/12/755/013 [50 tablettia]  
EU/1/12/755/014 [56 tablettia]  
EU/1/12/755/015 [84 tablettia]  
EU/1/12/755/016 [90 tablettia]  
EU/1/12/755/017 [98 tablettia]  
EU/1/12/755/018 [100 tablettia]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

Pioglitazone Actavis 30 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.



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

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pioglitazone Actavis 45 mg tabletit

*pioglitazoni*

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

Jokainen tabletti sisältää 45 mg *pioglitazoni* (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
30 tablettia  
50 tablettia  
56 tablettia  
84 tablettia  
90 tablettia  
98 tablettia  
100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

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**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/755/019 [14 tablettia]  
EU/1/12/755/020 [28 tablettia]  
EU/1/12/755/021 [30 tablettia]  
EU/1/12/755/022 [50 tablettia]  
EU/1/12/755/023 [56 tablettia]  
EU/1/12/755/024 [84 tablettia]  
EU/1/12/755/025 [90 tablettia]  
EU/1/12/755/026 [98 tablettia]  
EU/1/12/755/027 [100 tablettia]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Pioglitazone Actavis 45 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**ALUMIINIFOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletit

*pioglitazoni*

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Actavis Group PTC ehf. (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA (VIIKONPÄIVIEN LYHENTEET 14, 28, 56, 84 JA 98 TABLETIN KALENTERIPAKKAUKSISSA)**

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

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

**ALUMIINIFOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pioglitazone Actavis 30 mg tabletit

*pioglitazoni*

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Actavis Group PTC ehf. (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA (VIIKONPÄIVIEN LYHENTEET 14, 28, 56, 84 JA 98 TABLETIN KALENTERIPAKKAUKSISSA)**

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

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

**ALUMIINIFOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pioglitazone Actavis 45 mg tabletit

*pioglitazoni*

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Actavis Group PTC ehf. (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA (VIIKONPÄIVIEN LYHENTEET 14, 28, 56, 84 JA 98 TABLETIN KALENTERIPAKKAUKSISSA)**

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Pioglitazone Actavis 15 mg, 30 mg ja 45 mg tabletit**

**Pioglitazone Actavis 15 mg tabletit**

**Pioglitazone Actavis 30 mg tabletit**

**Pioglitazone Actavis 45 mg tabletit**

pioglitatsoni (*pioglitazoni*)

**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 esitetään:**

1. Mitä Pioglitazone Actavis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Pioglitazone Actavis -valmistetta
3. Miten Pioglitazone Actavis -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pioglitazone Actavis -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Pioglitazone Actavis on ja mihin sitä käytetään**

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

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

Pioglitazone Actavis -valmistetta 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 käytät Pioglitazone Actavis valmistetta**

**Älä käytä Pioglitazone Actavis -valmistetta**

- jos olet yliherkkä (allerginen) pioglitatsonille tai Pioglitazone Actavis -valmisteen 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 kanssa ennen kuin otat Pioglitazone Actavis -valmistetta:

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

Jos käytät Pioglitazone Actavis -valmistetta muiden diabeteslääkkeiden kanssa, on todennäköisempää, että verensokeripitoisuutesi laskee alle normaalin pitoisuuden (hypoglykemia).

Sinulla saattaa esiintyä myös veren kuvan 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 hoitoon ei suositella.

**Muut lääkevalmisteet ja Pioglitazone Actavis** Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

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

## **Pioglitazone Actavis ruoan ja juoman kanssa**

Tabletit voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Niele tabletti vesilasillisen kanssa.

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Pioglitazone Actavis sisältää laktoosimonohydraattia**

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

### **3. Miten Pioglitazone Actavis valmistetta käytetään**

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

Tavanomainen aloitusannos onyksi 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 Pioglitazone Actavis -valmisteen teho ei riitä, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Pioglitazone Actavis -valmisteen voi ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

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

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

Mikäli noudatat erityistä diabeetikon ruokavaliota, jatka sitä normaaliin tapaan Pioglitazone Actavis -hoidon aikana.

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

#### **Jos otat enemmän Pioglitazone Actavis -valmistetta 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 mukanaasi sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

#### **Jos unohdat ottaa Pioglitazone Actavis -valmistetta**

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

14, 28, 56, 84 ja 98 tablettia sisältävien pakkausten osalta voit läpipainolevyihin painettujen viikonpäivien lyhenteiden avulla tarkistaa minä viikonpäivänä otit viimeisimmän Pioglitazone Actavis -tablettisi.

#### **Jos lopetat Pioglitazone Actavis -valmisteen käytön**

Pioglitazone Actavis -valmistetta on otettava joka päivä, jotta se vaikuttaa asianmukaisella tavalla. Jos lopetat Pioglitazone Actavis -valmisteen käyttämisen, 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, tämä lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla on havaittu etenkin seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Sydämen vajaatoimintaa on havaittu yleisesti (esiintyy 1 henkilöllä 10:stä) potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia 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 (esiintyy 1 henkilöllä 100:sta) potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia. Virtsarakon syövän 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 potilailla, jotka pioglitatsonia yhdessä insuliinin kanssa. Jos huomaat tällaisen haittavaikutuksen, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Luunmurtumia on havaittu yleisesti (esiintyy 1 henkilöllä 10:sta) naispotilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia, ja niitä on ilmoitettu myös 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 (yleisyysluokitusta ei tunneta) potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia. Jos sinulla esiintyy tällaisia oireita ensimmäistä kertaa tai jos oireet pahenevat, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian.

Pioglitazone Actavis valmistetta käyttävillä potilailla on havaittu allergisia reaktioita (yleisyys tuntematon). 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.

Muita haittavaikutuksia, joita on esiintynyt osalla pioglitatsonia käyttäneistä potilaista, ovat:

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä )

- hengitystieinfektio
- näköhäiriöt
- painon nousu
- kosketustunnon puuttuminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 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 pioglitatsonia samanaikaisesti muiden diabeteslääkkeiden kanssa:

Hyvin yleiset (voi esiintyä 1 henkilöllä 10:stä)

- pienentynyt verensokeripitoisuus (hypoglykemia).

Yleiset (voi esiintyä 1 henkilöllä 10:stä )

- päänsärky

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

Melko harvinaiset (voi esiintyä 1 henkilöllä 100:sta )

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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. Pioglitazone Actavis valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Pioglitazone Actavis -tabletteja kotelossa ja läpipainolevyissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Pioglitazone Actavis -valmiste sisältää**

- Vaikuttava aine on pioglitatsoni.  
Yhdessä tabletissa on 15 mg, 30 mg tai 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).  
Yhdessä tabletissa on 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).  
Yhdessä tabletissa on 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).  
Yhdessä tabletissa on 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, hydroksipropyyliselluloosa, karmelloosikalsium ja magnesiumstearaatti.

### **Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot**

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletit ovat valkoisia, litteitä, viistottuja ja pyöreitä, halkaisijaltaan n.5,5 mm. Niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”TZ15”.

Pioglitazone Actavis 30 mg tabletit ovat valkoisia, litteitä, viistottuja ja pyöreitä, halkaisijaltaan n.5,5 mm. Niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”TZ30”.

Pioglitazone Actavis 45 mg tabletit ovat valkoisia, litteitä, viistottuja ja pyöreitä, halkaisijaltaan n.5,5 mm. Niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”TZ45”.

Tabletit on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ja 100 tablettia.

14, 28, 56, 84 ja 98 tablettia sisältävien pakkausten läpipainolevyihin on merkitty viikonpäivien lyhenteet (Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### *Myyntiluvan haltija*

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76 - 78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

#### *Valmistaja*

Actavis Ltd.  
BLB 016 Bulebel Industrial Estate  
Zejtun ZTN 3000  
Malta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Actavis Group PTC ehf.  
Ísland / Islande / Island

#### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

#### **България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Actavis Group PTC ehf.  
Islande / Island

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 6400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

#### **Malta**

Actavis Ltd.  
Tel: +35621693533

#### **Deutschland**

Actavis Group PTC ehf.  
Island

#### **Nederland**

Aurobindo Pharma B.V.  
Tel: +31 (0)35 542 99 33

#### **Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

#### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500

**España**

Actavis Group PTC ehf.  
Islandia

**France**

Actavis Group PTC ehf.  
Islande

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf.  
Sími: +354 550 3300

**Italia**

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.  
Tel: +39 0296392601

**Κύπρος**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500  
Ελλάδα

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43(0)1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: (+48 22) 512 29 00

**Portugal**

Aurovitas, Unipessoal, Lda  
Tel: +351 214 185 104

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 (0)20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Actavis UK Limited  
Tel: +44 1271 385257

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

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