















Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono-terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
<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>					
virtsarakon syöpä	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>					
hengenahdistus					yleinen
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>					
ilmavaivat		melko harvinainen	yleinen		
<b>Iho ja ihonalainen kudος</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>					
erektiöhäiriö		yleinen			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>					



Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono-terapia	Yhdistelmähoito			
		metformiinin kanssa	sulfonyyliurean kanssa	metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
turvotus					hyvin yleinen
väsymys			melko harvinainen		
<b>Tutkimukset</b>					
painon nousu <sup>5</sup>	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
kohonnut veren kreatiini-fosfokinaasi-pitoisuus				yleinen	
suurentunut laktaatti-dehydrogenaasi-pitoisuus			melko harvinainen		
Suurentunut alaniiniaminotransferaasi-pitoisuus <sup>6</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

<sup>1</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>2</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>3</sup> Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoimintaa raportoitiin pioglitatsoniryhmässä saman verran kuin lumel-, metformiini- ja sulfonyyliurearyhmissä, mutta sen esiintyvyys kasvoi pioglitatsoni-insuliiniyhdistelmässä. Päätapahtumatutkimuksessa, jossa potilailla oli entuudestaan kliinisesti merkittävä valtimonkoveutauti, 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. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu erittäin harvoin pioglitatsonin markkinoilletulon jälkeen, mutta 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 8100 potilasta ja vertailuryhmissä yli 7400 potilasta. Tutkimukset kestivät enimmillään 3,5 vuotta. Naisilla havaittiin enemmän murtumia pioglitatsoniryhmässä (2,6 %) kuin vertailuryhmissä (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, vertailuryhmissä murtumia oli 23/905 (2,5 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,7 % vs. vertailuvalmiste 2,1 %).

<sup>5</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>6</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 markkinoilletulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Vaikka kuolemantapauksia raportoitiin hyvin harvinaisina tapauksina, syy-yhteyttä ei voitu vahvistaa.

## 4.9 Yliannostus

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Pioglitatsonin vaikutus näyttää perustuvan insuliiniresistenssin pienentymiseen. Ilmeisesti pioglitatsoni vaikuttaa aktivoimalla tiettyjä tumareseptoreita (peroksisomiproliferaattorin 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  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  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  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ), kun gliklatsidia saaneiden vastaava luku oli 50 %.

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

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joiden diabetesta ei saatu tasapainoon huolimatta 3 kuukauden insuliinihoidon optimoinnista, satunnaistettiin joko pioglitatsonille tai lumelääkkeelle 12 kuukauden ajaksi.  $HbA_{1c}$  pieneni keskimäärin 0,45 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 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 tyyppin 2 diabetespotilaille. Pioglitatsonihoitoon todettiin liittyvän merkitsevää painon nousua. Viskeraalinen rasva väheni huomattavasti, kun taas ekstra-abdominaalinen rasva lisääntyi. Samankaltaisten kehon rasvamuuutosten myötä insuliiniherkkyyden on todettu parantuvan pioglitatsoni hoidon aikana. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen pitoisuudet laskivat ja HDL-kolesterolitaso nousi lumelääkkeeseen verrattuna. Tähän liittyi pieni, muttei kliinisesti merkitsevä LDL-kolesterolitaso nousu.

Lumelääkkeeseen, metformiiniin ja gliklatsidiin verrattuna pioglitatsoni laski plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaispitoisuutta ja nosti HDL-kolesterolitasoa kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Lumelääkkeeseen 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 arteriaanjälkeistä hypertriglyseridemiaa vaikuttamalla sekä imeytyneisiin että maksassa syntetisoituihin triglyserideihin. Nämä vaikutukset olivat riippumattomia pioglitatsonin vaikutuksista sokeritasapainoon ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi erilaisia kuin glibenklamidilla.

PROactive-tutkimus, jonka päätapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5238 tyyppin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkoveutustauti. Potilaat saivat aiemman diabeteslääkityksen sekä sydän- ja verisuonitautilääkityksen lisäksi satunnaisarvonnan mukaan joko pioglitatsonia tai lumelääkettä. Hoito kesti 3,5 vuoteen saakka. Tutkimushenkilöiden keski-ikä oli 62 vuotta ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 9,5 vuotta. Noin kolmannes potilaista sai insuliinia metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Tutkimuksen sisäänottoon vaadittiin, että potilaalla oli ollut yksi tai useampi 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, angiotensiin II -reseptorin salpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, asetyylisalisyylihappoa, statiineja, fibraatteja).

Tutkimuksen ensisijainen päätapahtuma oli aika satunnaistamisesta siihen, kun potilaalle ilmaantui jokin seuraavista: kuolema (kaikki syyt), ei-kuolemaan-johtaneet sydäninfarktit, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimotoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä ensisijaisessa päätapahtumassa. Tulosten valossa pioglitatsonin käyttöön ei liity pitkällä aikavälillä sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä huolia. Kuitenkin turvotuksen, painon nousun ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys suureni. Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kuolleisuus ei lisääntynyt.

#### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pioglitatsonin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

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

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

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

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että pioglitatsonilla ei ole merkitsevää vaikutusta digoksiiniin, varfariiniin, fenpropumoniin 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 radioaktiivista 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.

### *Vanhuksset*

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 hyperplasiaa (koirailla ja naarailla) ja kasvainten lisääntymistä (koirailla).

Virtsatiekiviä ja niiden muodostumista sekä niistä johtuvaa ärsytystä ja hyperplasiaa pidettiin urosrotista havaitun tuumorigeenisen vasteen mekanistisena selityksenä. 24 kuukautta kestäneessä mekanistisessa tutkimuksessa urosrotilla todettiin, että pioglitasoni suurensi virtsarakon hyperplastisten muutosten ilmaantuvuutta. Ruokavalion happamoittaminen vähensi merkittävästi kasvainten ilmaantuvuutta, mutta ei poistanut sitä kokonaan. Mikrokiteiden 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,  
hydroksiipropyyliselluloosa,  
laktoosimonohydraatti,  
magnesiumstearaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PA/alumiini/PVC/alumiiniset läpipainopakkaukset; pakkauksessa on 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Ateena, Kreikka

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sepioglin 30 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

Apuaineet:

Yksi tabletti sisältää 73,731 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tabletit ovat valkoisia, pyöreitä ja tasapintaisia. Toisella puolella on jakourra ja toisella kohokuviona merkintä '30', ja halkaisija on noin 7,0 mm.

## 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 ylipainoisien) diabetestasapainoa ei saada hallintaan ruokavalioidon ja liikunnan avulla eikä metformiinia voida käyttää vasta-aiheiden tai haittavaikutusten vuoksi.

Osana **kahden suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

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

Osana **kolmen suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

- metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (erityisesti ylipainoisille) aikuisille potilaille, kun metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoito ei riitä diabetestasapainon hallintaan.

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

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

### Erityispotilasryhmät

#### *Vanhukset*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

### Pediatriset potilaat

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

### Antotapa

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

## 4.3 Vasta-aiheet

Pioglitasoni on kontraindikoitu, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai lääkkeen jollekin apuaineelle.
- 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. Potilaita 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 nesteretenttiota, näiden samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen riskiä. Pioglitatsonihoito tulee lopettaa, jos sydäntilanne heikkenee.

Pioglitatsonilla tehtiin kardiovaskulaarinen päätetapahtumatutkimus alle 75-vuotiaille potilaille, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja edeltävästi todettu kliinisesti merkitsevä valtimonkoveutustauti. 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*

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

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

### *Virtsarakon syöpä*

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä virtsarakon syöpää ilmoitettiin useammin pioglitatsonia saaneilla potilailla (19 tapausta, 12506 potilasta, 0,15 %) kuin kontrolliryhmässä (7 tapausta, 10212 potilasta, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31, P=0,029). Kun jätettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet tutkimuslääkettä vähemmän kuin vuoden ajan virtsarakon syövän diagnosoitua, tapauksia oli seitsemän (0,06 %) pioglitatsonia saaneilla ja kaksi tapausta (0,02 %) kontrolliryhmässä. Saatavissa oleva epidemiologinen tieto viittaa lievästi suurentuneeseen virtsarakon syövän riskiin diabeetikoilla, jotka saavat pioglitatsonia, erityisesti jos potilas on saanut pitkään suurimpia kumulatiivisia annoksia. Lyhytaikaisen lääkeyhdistelmän aiheuttamaa riskiä ei voida sulkea pois.

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 neuvotava 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 uusua 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 liittyneen nesteiden 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 tiatsolidiiniidioneilla, 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 yhteisanalyyseissä, jossa tarkasteltiin kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksina esiintyneitä murtumia. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, kontrolloituja kaksoisokkotutkimuksia, joiden pioglitatsoniryhmässä oli yli 8100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7400 potilasta. Hoitoaika oli enimmillään 3,5 vuotta.

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

Pioglitatsoniryhmässä murtumien laskettu ilmaantuvuus oli 1,9 murtumaa sataa naispotilasvuotta kohti, vertailuryhmässä vastaava luku oli 1,1. Tässä tutkimustietokannassa havaittu naisten lisäriski saada murtumia pioglitatsonihoidossa 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 %).

Kun naisia hoidetaan pioglitatsonilla, murtumavaara tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa.

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilititeetti, 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 hedelmällisyyksiin.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sepioglin-tableteilla 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
keuhkoputki-tulehdus					yleinen
sinuiitti	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>					
anemia		yleinen			
<b>Aineen-vaihdunta 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>1</sup>	yleinen	yleinen	melko harvinainen		
makulaturvotus <sup>2</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono-terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
<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>					
virtsarakon syöpä	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<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>					
erektiöhäiriö		yleinen			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>					

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono- terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
turvotus					hyvin yleinen
väsymys			melko harvinainen		
<b>Tutkimukset</b>					
painon nousu <sup>5</sup>	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
kohonnut veren kreatiini- fosfokinaasi- pitoisuus				yleinen	
suurentunut laktaatti- dehydrogenaasi- pitoisuus			melko harvinainen		
Suurentunut alaniiniamino- transferaasi- pitoisuus <sup>6</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

<sup>1</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>2</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>3</sup> Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoimintaa raportoitiin pioglitatsoniryhmässä saman verran kuin lumel-, metformiini- ja sulfonyyliurearyhmissä, mutta sen esiintyvyys kasvoi pioglitatsoni-insuliiniyhdistelmässä. Päätapahtumatutkimuksessa, jossa potilailla oli entuudestaan kliinisesti merkittävä valtimonkoveutauti, 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. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu erittäin harvoin pioglitatsonin markkinoilletulon jälkeen, mutta 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 8100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7400 potilasta. Tutkimukset kestivät enimmillään 3,5 vuotta. Naisilla havaittiin enemmän murtumia pioglitatsoniryhmässä (2,6 %) kuin vertailuryhmässä (1,7 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,3 % vs. vertailuvalmiste 1,5 %). Kolme ja puoli vuotta kestäneessä PROactive-tutkimuksessa, 44/870 (5,1 %) pioglitatsonilla hoidetuista naisista sai murtumia, vertailuryhmässä murtumia oli 23/905 (2,5 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,7 % vs. vertailuvalmiste 2,1 %).

<sup>5</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>6</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 markkinoilletulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Vaikka kuolemantapauksia raportoitiin hyvin harvinaisina tapauksina, syy-yhteyttä ei voitu vahvistaa.

#### 4.9 Yliannostus

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

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

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja; ATC-koodi: A10BA03.

Pioglitatsonin vaikutus näyttää perustuvan insuliiniresistenssin pienenemiseen. Ilmeisesti pioglitatsoni vaikuttaa aktivoimalla 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 aterian jälkeinen 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 liitettynä. 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 insuliiniherkkyyttä. Kaksi vuotta kestäneet tutkimukset ovat osoittaneet tämän vaikutuksen pysyvyyden.

Vuoden kestäneissä 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 tyyppin 2 diabetespotilaille. Pioglitatsonihoitoon todettiin liittyvän merkitsevää painon nousua. Viskeraalinen rasva väheni huomattavasti, kun taas ekstra-abdominaalinen rasva lisääntyi. Samankaltaisten kehon rasvamuuutosten myötä insuliiniherkkyyden on todettu parantuvan pioglitatsoni hoidon aikana. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen pitoisuudet laskivat ja HDL-kolesterolitaso nousi lumelääkkeeseen verrattuna. Tähän liittyi pieni, muttei kliinisesti merkitsevä LDL-kolesterolitaso nousu.

Lumelääkkeeseen, metformiiniin ja gliklatsidiin verrattuna pioglitatsoni laski plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaispitoisuutta ja nosti HDL-kolesterolitasoa kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Lumelääkkeeseen 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 arterianjälkeistä hypertriglyseridemiaa vaikuttamalla sekä imeytyneisiin että maksassa syntetisoituihin triglyserideihin. Nämä vaikutukset olivat riippumattomia pioglitatsonin vaikutuksista sokeritasapainoon ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi erilaisia kuin glibenklamidilla.

PROactive-tutkimus, jonka päätapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5238 tyyppin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkoveutustauti. Potilaat saivat aiemman diabeteslääkityksen sekä sydän- ja verisuonitautilääkityksen lisäksi satunnaisarvonnan mukaan joko pioglitatsonia tai lumelääkettä. Hoito kesti 3,5 vuoteen saakka. Tutkimushenkilöiden keski-ikä oli 62 vuotta ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 9,5 vuotta. Noin kolmannes potilaista sai insuliinia metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Tutkimuksen sisäänottoon vaadittiin, että potilaalla oli ollut yksi tai useampi 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, angiotensiin II -reseptorin salpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, asetyylisalisyylihappoa, statiineja, fibraatteja).

Tutkimuksen ensisijainen päätapahtuma oli aika satunnaistamisesta siihen, kun potilaalle ilmaantui jokin seuraavista: kuolema (kaikki syyt), ei-kuolemaan-johtaneet sydäninfarktit, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimotoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä ensisijaisessa päätapahtumassa. Tulosten valossa pioglitatsonin käyttöön ei liity pitkällä aikavälillä sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä huolia. Kuitenkin turvotuksen, painon nousun ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys suureni. Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kuolleisuus ei lisääntynyt.

#### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset pioglitatsonin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.



## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

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

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

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

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

### *Eliminaatio*

Kun radioaktiivista 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.

### *Vanhuksset*

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  $\leq 4$  kliiniseen altistukseen verrattuna. Eläinkokeissa näkyi sikiön kehityksen hidastumista pioglitasonihoidon aikana. Tämän voitiin todeta johtuvan siitä, että pioglitasoni vähentää äidin hyperinsulinemiaa sekä raskauden aikana yleensä lisääntyvää insuliiniresistenssiä, vähentäen näin sikiön kasvuun tarvittavan ravinnon saatavuutta.

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

Virtsatiekiviä ja niiden muodostumista sekä niistä johtuvaa ärsytystä ja hyperplasiaa pidettiin urosrotista havaitun tuumorigeenisen vasteen mekanistisena selityksenä. 24 kuukautta kestäneessä mekanistisessa tutkimuksessa urosrotilla todettiin, että pioglitasoni suurensi virtsarakon hyperplastisten muutosten ilmaantuvuutta. Ruokavalion happamoittaminen vähensi merkittävästi kasvainten ilmaantuvuutta, mutta ei poistanut sitä kokonaan. Mikrokiteiden 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,  
hydroksiipropyyliselluloosa,  
laktoosimonohydraatti,  
magnesiumstearaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PA/alumiini/PVC/alumiininen läpipainopakkaus. Pakkauksessa on 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Ateena, Kreikka

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sepioglin 45 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

Apuaineet:

Yksi tabletti sisältää 110,596 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tabletit ovat valkoisia, pyöreitä ja tasapintaisia. Toisella puolella on kohokuvioina merkintä '45', ja halkaisija on noin 8,0 mm.

## 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 ylipainoisien) diabetestasapainoa ei saada hallintaan ruokavaliohoidon ja liikunnan avulla eikä metformiinia voida käyttää vasta-aiheiden tai haittavaikutusten vuoksi.

Osana **kahden suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

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

Osana **kolmen suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

- metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (erityisesti ylipainoisille) aikuisille potilaille, kun metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoito ei riitä diabetestasapainon hallintaan.

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

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

### Erityispotilasryhmät

#### *Vanhukset*

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa ikääntyneitä potilaita (katso kohta 5.2). Lääkärin on aloitettava hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurennettava annosta vähitellen, etenkin jos pioglitasonia 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 pioglitasonia ei pidä käyttää näiden potilaiden lääkkeeksi.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

### Pediatriset potilaat

Pioglitatsonin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

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

## 4.3 Vasta-aiheet

Pioglitasoni on kontraindikoitu, jos potilaalla on:

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

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### *Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta*

Pioglitasoni saattaa aiheuttaa nesteretentiota, joka voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa. Kun hoidetaan sellaisia potilaita, joilla on ainakin yksi riskitekijä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle (kuten aikaisempi sydäninfarkti tai oireileva sepelvaltimotauti tai iäkäs potilas), lääkärin pitäisi aloittaa

hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurentaa annosta vähitellen. Potilailta tulisi seurata sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita, painon nousua ja turvotusta erityisesti niiltä potilailta, joiden sydämen pumppausreservi on heikentynyt. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu sydämen vajaatoimintatapauksia, kun pioglitatsonia on käytetty yhdessä insuliinin kanssa tai kun pioglitatsonilla on hoidettu potilaita, joilla on jo aikaisemmin esiintynyt sydämen vajaatoimintaa. Kun pioglitatsonia käytetään yhdessä insuliinin kanssa, potilailta tulee seurata sydämen vajaatoiminnan, painonnousun ja turvotuksen merkkejä ja oireita. Koska sekä insuliinin että pioglitatsonin käyttöön saattaa liittyä nesteretenttiota, näiden samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen riskiä. Pioglitatsonihoito tulee lopettaa, jos sydäntilanne heikkenee.

Pioglitatsonilla tehtiin kardiovaskulaarinen päätetapahtumatutkimus alle 75-vuotiaille potilaille, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja edeltävästi todettu kliinisesti merkitsevä valtimonkoveutustauti. 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*

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

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

### *Virtsarakon syöpä*

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä virtsarakon syöpää ilmoitettiin useammin pioglitatsonia saaneilla potilailla (19 tapausta, 12506 potilasta, 0,15 %) kuin kontrolliryhmässä (7 tapausta, 10212 potilasta, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,11-6,31, P=0,029). Kun jätettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet tutkimuslääkettä vähemmän kuin vuoden ajan virtsarakon syövän diagnosoitua, tapauksia oli seitsemän (0,06 %) pioglitatsonia saaneilla ja kaksi tapausta (0,02 %) kontrolliryhmässä. Saatavissa oleva epidemiologinen tieto viittaa lievästi suurentuneeseen virtsarakon syövän riskiin diabeetikoilla, jotka saavat pioglitatsonia, erityisesti jos potilas on saanut pitkään suurimpia kumulatiivisia annoksia. Lyhytaikaisen lääkeyhdistelmän aiheuttamaa riskiä ei voida sulkea pois.

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 neuvotava 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. Maksaaentsyymien 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 maksaaentsyymien toiminnan tarkistusta aika ajoin kliinisen harkinnan mukaan. Jos ALAT-arvo nousee 3 kertaa yli normaalin ylärajan pioglitatsonihoidon aikana, maksan toimintakokeet tulisi uusua 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 nesteiden 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 tiatsolidiiniidioneilla, 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 heikkenemistä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

#### *Muut*

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

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

Pioglitatsoniryhmässä murtumien laskettu ilmaantuvuus oli 1,9 murtumaa sataa naispotilasvuotta kohti, vertailuryhmässä vastaava luku oli 1,1. Tässä tutkimustietokannassa havaittu naisten lisäriski saada murtumia pioglitatsonihoidossa 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 %).

Kun naisia hoidetaan pioglitatsonilla, murtumavaara tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa.

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilititeetti, 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

Sepioglin-tableteilla 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
keuhkoputki- tulehdus					yleinen
sinuiitti	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>					
anemia		yleinen			
<b>Aineen- vaihdon 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>1</sup>	yleinen	yleinen	melko harvinainen		
makulaturvotus <sup>2</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono-terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
<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>					
virtsarakon syöpä	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>					
hengenahdistus					yleinen
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>					
ilmavaivat		melko harvinainen	yleinen		
<b>Iho ja ihonalainen kudος</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>					
erektiöhäiriö		yleinen			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>					

Haittavaikutus	Pioglitatsoniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys hoidoittain				
	Mono- terapia	Yhdistelmähoito			
		metfor- miinin kanssa	sulfo- nyyliurean kanssa	metfor- miinin ja sulfo- nyyliurean kanssa	insuliinin kanssa
turvotus					hyvin yleinen
väsytys			melko harvinainen		
<b>Tutkimukset</b>					
painon nousu <sup>5</sup>	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen
kohonnut veren kreatiini- fosfokinaasi- pitoisuus				yleinen	
suurentunut laktaatti- dehydrogenaasi- pitoisuus			melko harvinainen		
Suurentunut alaniiniamino- transferaasi- pitoisuus <sup>6</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon	tuntematon

<sup>1</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>2</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>3</sup> Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoimintaa raportoitiin pioglitatsoniryhmässä saman verran kuin lumel-, metformiini- ja sulfonyyliurearyhmissä, mutta sen esiintyvyys kasvoi pioglitatsoni-insuliiniyhdistelmässä. Päätapahtumatutkimuksessa, jossa potilailla oli entuudestaan kliinisesti merkitsevä valtimonkoveutauti, 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. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu erittäin harvoin pioglitatsonin markkinoilletulon jälkeen, mutta 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 8100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7400 potilasta. Tutkimukset kestivät enimmillään 3,5 vuotta. Naisilla havaittiin enemmän murtumia pioglitatsoniryhmässä (2,6 %) kuin vertailuryhmässä (1,7 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,3 % vs. vertailuvalmiste 1,5 %). Kolme ja puoli vuotta kestäneessä PROactive-tutkimuksessa, 44/870 (5,1 %) pioglitatsonilla hoidetuista naisista sai murtumia, vertailuryhmässä murtumia oli 23/905 (2,5 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,7 % vs. vertailuvalmiste 2,1 %).

<sup>5</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>6</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 markkinoilletulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Vaikka kuolemantapauksia raportoitiin hyvin harvinaisina tapauksina, syy-yhteyttä ei voitu vahvistaa.

#### 4.9 Yliannostus

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja; ATC-koodi: A10BA03.

Pioglitatsonin vaikutus näyttää perustuvan insuliiniresistenssin pienenemiseen. Ilmeisesti pioglitatsoni vaikuttaa aktivoimalla 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  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  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  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ), kun gliklatsidia saaneiden vastaava luku oli 50 %.

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

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joiden diabetesta ei saatu tasapainoon huolimatta 3 kuukauden insuliinihoidon optimoinnista, satunnaistettiin joko pioglitatsonille tai lumelääkkeelle 12 kuukauden ajaksi.  $HbA_{1c}$  pieneni keskimäärin 0,45 %-yksikköä enemmän pioglitatsoniryhmän

potilailla kuin niillä, jotka jatkoivat pelkällä insuliinihoidolla, huolimatta siitä että insuliiniannosta vähennettiin pioglitatsoniryhmässä.

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

Vuoden kestäneissä 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 tyyppin 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 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.

Lumelääkkeeseen, metformiiniin ja gliklatsidiin verrattuna pioglitatsoni laski plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaispitoisuutta ja nosti HDL-kolesterolitasoa kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Lumelääkkeeseen 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 arterianjälkeistä hypertriglyseridemiaa vaikuttamalla sekä imeytyneisiin että maksassa syntetisoituihin triglyserideihin. Nämä vaikutukset olivat riippumattomia pioglitatsonin vaikutuksista sokeritasapainoon ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi erilaisia kuin glibenklamidilla.

PROactive-tutkimus, jonka päätapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5238 tyyppin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkoveutustauti. Potilaat saivat aiemman diabeteslääkityksen sekä sydän- ja verisuonitautilääkityksen lisäksi satunnaisarvonnan mukaan joko pioglitatsonia tai lumelääkettä. Hoito kesti 3,5 vuoteen saakka. Tutkimushenkilöiden keski-ikä oli 62 vuotta ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 9,5 vuotta. Noin kolmannes potilaista sai insuliinia metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Tutkimuksen sisäänottoon vaadittiin, että potilaalla oli ollut yksi tai useampi 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, angiotensiin II -reseptorin salpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, asetyylisalisyylihappoa, statiineja, fibraatteja).

Tutkimuksen ensisijainen päätapahtuma oli aika satunnaistamisesta siihen, kun potilaalle ilmaantui jokin seuraavista: kuolema (kaikki syyt), ei-kuolemaan-johtaneet sydäninfarktit, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimotoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä ensisijaisessa päätapahtumassa. Tulosten valossa pioglitatsonin käyttöön ei liity pitkällä aikavälillä sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä huolia. Kuitenkin turvotuksen, painon nousun ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys suureni. Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kuolleisuus ei lisääntynyt.

#### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pioglitatsonin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

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

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

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

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että pioglitatsonilla ei ole merkitsevää vaikutusta digoksiiniin, varfariiniin, fenpropumoniin 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 radioaktiivista 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.

### *Vanhuksset*

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  $\leq 4$  kliiniseen altistukseen verrattuna. Eläinkokeissa näkyi sikiön kehityksen hidastumista pioglitatsonihoidon 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 merkittävästi kasvainten ilmaantuvuutta, mutta ei poistanut sitä kokonaan. Mikrokiteiden 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,  
hydroksiipropyyliselluloosa,  
laktoosimonohydraatti,  
magnesiumstearaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PA/alumiini/PVC/alumiininen läpipainopakkaus. Pakkauksessa on 14, 28, 30, 50, 56, 90 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str.,  
Ag. Varvara 123 51  
Ateena, Kreikka

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa



**LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Lääkevalmisteita ei enää myyntilupaa

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Specifar S.A.  
1, 28 Octovriou str.  
Ag. Varvara  
EL-123 51 Ateena,  
Kreikka

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

Reseptilääke.

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

### Läaketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.1 kuvattu läaketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

### Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltija toimittaa kuukauden kuluessa komission päätöksestä riskinhallintasuunnitelman, johon kuuluvat jäljempänä täsmennetyt riskien minimoinnin toimenpiteet, jotka ovat alkuperäislääkkeen osalta vaadittujen toimenpiteiden mukaisia.

Myyntiluvan haltija tekee läaketurvasuunnitelmassa kuvatut läaketurvatoimet, joista sovitaan toimitettavassa riskinhallintasuunnitelmassa, sekä kaikissa lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification) läaketurvasuunnitelmaan tai riskin minimointitoimiin.
- 60 päivän kuluessa merkittävän (läaketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta.
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

### Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

Lääkevalmisteen PSUR- turvallisuuskatsaukset tulee toimittaa noudattaen alkuperäislääkkeen PSUR:n toimittamisen aikataulua.

## **• LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

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

Lääkärin tietopaketissa on korostettava seuraavia:

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sepioglin 15 mg tabletit

Pioglitatsoni

**2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)**

Jokainen tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia. Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
30 tablettia  
50 tablettia  
56 tablettia  
90 tablettia  
98 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**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara  
123 51 Ateena, Kreikka

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sepioglin 15 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sepioglin 30 mg tabletit

Pioglitatsoni

**2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)**

Jokainen tabletti sisältää 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia. Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
30 tablettia  
50 tablettia  
56 tablettia  
90 tablettia  
98 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**

Käyt. viim.



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara  
123 51 Ateena, Kreikka

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sepioglin 30 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sepioglin 45 mg tabletit

Pioglitatsoni

**2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)**

Jokainen tabletti sisältää 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia. Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
30 tablettia  
50 tablettia  
56 tablettia  
90 tablettia  
98 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**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Vaia S.A.  
1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara  
123 51 Ateena, Kreikka

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sepioglin 45 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

**ALUMIINIFOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sepioglin 15 mg tabletit

Pioglitatsoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Vaia S.A. (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

**ALUMIINIFOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sepioglin 30 mg tabletit

Pioglitatsoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Vaia S.A. (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

**ALUMIINIFOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sepioglin 45 mg tabletit

Pioglitatsoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Vaia S.A. (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**B. PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

## PAKKAUSSELOSTE

### Sepioglin 15 mg tabletit

Pioglitatsoni

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**

- 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 heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Sepioglin on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Sepioglin-tabletteja
3. Miten Sepioglin-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sepioglin-tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

#### **1. MITÄ SEPIOGLIN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Sepioglin 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.

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

Sepioglin -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. ENNEN KUIN OTAT SEPIOGLIN-TABLETTEJA**

##### **Älä ota Sepioglin-tabletteja**

- jos olet allerginen (yliherkkä) pioglitatsonille tai Sepioglin-tablettien jollekin muulle aineelle.
- 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.

##### **Ole erityisen varovainen Sepioglin-tablettien suhteen**

Kerro lääkärille ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä

- jos sinulla on nesteen kertymistä elimistöön tai sydämen vajaatoimintaa, etenkin jos olet yli 75-vuotias.
- jos sinulla on erityinen diabeettinen silmänsairaus nimeltä makulaedeema (turvotus silmän takaosassa).
- jos sinulla on munasarjakysta (munasarjojen monirakkulatauti). Raskauden mahdollisuus saattaa olla suurentunut, koska sinulla saattaa esiintyä jälleen ovulaatio Sepioglin-hoidon aikana. Jos



tämä koskee sinua, käytä asianmukaista ehkäisyä suunnittelemattoman raskauden mahdollisuuden estämiseksi.

- jos sinulla on maksa- tai sydänongelmia. Sinulta on otettava verikoe ennen Sepioglin-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 insuliinilla ja Sepioglinilla. Kerro lääkäriillesi mahdollisimman pian, jos huomaat sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten epätavallista hengenahdistusta, nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta (edeema).

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

Sinulla saattaa esiintyä myös verenkuvan muutoksia (anemiaa).

**Luunmurtumat**

Naisilla (mutta ei miehillä) on havaittu enemmän luunmurtumia pioglitatsonihoidon yhteydessä. Lääkäri ottaa tämän huomioon diabeteksesi hoidossa.

### **Lapset**

Käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon ei suositella.

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

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

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

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

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

### **Sepioglin-tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa**

Sepioglin-tabletit voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan. Niele tabletti veden kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkäriille,

- jos olet tai olet ollut raskaana tai suunnittelet raskautta.
- jos imetat tai suunnittelet lapsesi imettämistä.

Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Tärkeää tietoa Sepioglin-tablettien sisältämistä aineista**

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen Sepioglin-tablettien ottamista.

## **3. MITEN SEPIOGLIN-TABLETTEJA OTETAAN**

Kerran vuorokaudessa otetaan yksi 15 mg:n pioglitatsonitabletti. Lääkäri voi tarvittaessa määrätä erilaisen annoksen.

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

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

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

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

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

#### **Jos otat enemmän Sepioglin-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 mukanaasi sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

#### **Jos unohtat ottaa Sepioglin-tabletteja -tabletteja**

Ota Sepioglin-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 Sepioglin-tablettien käytön**

Sepioglin-tabletteja on otettava joka päivä, jotta ne vaikuttavat asianmukaisesti. Jos lopetat Sepioglin-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, Sepioglin-tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla on havaittu etenkin seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Sydämen vajaatoimintaa on havaittu yleisesti (1-10 käyttäjällä 100:sta) 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 (1-10 käyttäjällä 1000:sta) potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia. 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 potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia yhdessä insuliinin kanssa. Jos huomaat tällaisen haittavaikutuksen, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Luunmurtumia on havaittu yleisesti (1-10 käyttäjällä 100:sta) naispotilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia. 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.

Osalla pioglitatsonia käyttäneistä potilaista on esiintynyt myös muita haittavaikutuksia:

yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

- hengitystieinfektio
- näköhäiriöt
- painon nousu
- kosketustunnon puuttuminen

melko harvinaiset (1–10 potilaalla 1 000:sta)

- sivuontelotulehdus (sinuiitti)
- univaikeudet (unettomuus)

tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

- kohonnut maksaentsyymipitoisuus

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

hyvin yleiset (useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- pienentynyt verensokeripitoisuus (hypoglykemia)

yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

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

melko harvinaiset (1–10 potilaalla 1 000:sta)

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

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

## 5. SEPIOGLIN-TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Sepioglin-tabletteja ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

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

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Sepioglin sisältää

- Sepioglin-tablettien vaikuttava aine on pioglitatsoni. Yhdessä tabletissa on 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, hydroksipropyyliselluloosa, karmelloosikalsium ja magnesiumstearaatti.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sepioglin 15 -tabletit ovat valkoisia, pyöreitä tasapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on kohokuviona merkintä '15', ja halkaisija on noin 5,5 mm. Tabletit on pakattu PA/alumiini/PVC/alumiinisiin läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 14, 28, 30, 50, 56, 90 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Ateena, Kreikka

Valmistaja

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Ateena, Kreikka

### Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu>.

## PAKKAUSSELOSTE

### Sepioglin 30 mg tabletti

Pioglitatsoni

#### Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- 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 heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Sepioglin on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Sepioglin-tabletteja
3. Miten Sepioglin-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sepioglin-tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

#### 1. MITÄ SEPIOGLIN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Sepioglin 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.

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

Sepioglin -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. ENNEN KUIN OAT SEPIOGLINIA

##### Älä ota Sepioglin-tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) pioglitatsonille tai Sepioglin-tablettien jollekin muulle aineelle.
- 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.

##### Ole erityisen varovainen Sepioglin-tablettien suhteen

Kerro lääkärille ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä

- jos sinulla on nesteen kertymistä elimistöön tai sydämen vajaatoimintaa, etenkin jos olet yli 75-vuotias.
- jos sinulla on erityinen diabeettinen silmänsairaus nimeltä makulaedeema (turvotus silmän takaosassa).
- jos sinulla on munasarjakysta (munasarjojen monirakkulatauti). Raskauden mahdollisuus saattaa olla suurentunut, koska sinulla saattaa esiintyä jälleen ovulaatio Sepioglin-hoidon aikana. Jos

tämä koskee sinua, käytä asianmukaista ehkäisyä suunnittelemattoman raskauden mahdollisuuden estämiseksi.

- jos sinulla on maksa- tai sydänongelmia. Sinulta on otettava verikoe ennen Sepioglin-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 insuliinilla ja Sepioglinilla. Kerro lääkäriillesi mahdollisimman pian, jos huomaat sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten epätavallista hengenahdistusta, nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta (edeema).

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

Sinulla saattaa esiintyä myös verenkuvan muutoksia (anemiaa).

**Luunmurtumat**

Naisilla (mutta ei miehillä) on havaittu enemmän luunmurtumia pioglitatsonihoidon yhteydessä. Lääkäri ottaa tämän huomioon diabeteksesi hoidossa.

### **Lapset**

Käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon ei suositella.

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

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

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

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

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

### **Sepioglin-tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa**

Sepioglin-tabletit voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan. Niele tabletti veden kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkäriille,

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

Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Tärkeää tietoa Sepioglin-tablettien sisältämistä aineista**

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen Sepioglin-tablettien ottamista.

## **3. MITEN SEPIOGLINIA OTETAAN**

Kerran vuorokaudessa otetaan yksi 30 mg:n pioglitatsonitabletti. Lääkäri voi tarvittaessa määrätä erilaisen annoksen.

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

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

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

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

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

#### **Jos otat enemmän Sepioglin-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 mukanaasi sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

#### **Jos unohtat ottaa Sepioglin-tabletteja**

Ota Sepioglin-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 Sepioglin-tablettien käytön**

Sepioglin-tabletteja on otettava joka päivä, jotta ne vaikuttavat asianmukaisella tavalla. Jos lopetat Sepioglin-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, Sepioglin-tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla on havaittu etenkin seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Sydämen vajaatoimintaa on havaittu yleisesti (1-10 käyttäjällä 100:sta) 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 (1-10 käyttäjällä 1000:sta) potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia. 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 potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia yhdessä insuliinin kanssa. Jos huomaat tällaisen haittavaikutuksen, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Luunmurtumia on havaittu yleisesti (1-10 käyttäjällä 100:sta) naispotilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia. 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 lääkärille mahdollisimman pian.

Osalla pioglitatsonia käyttäneistä potilaista on esiintynyt myös muita haittavaikutuksia:

yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

- hengitystieinfektio
- näköhäiriöt
- painon nousu
- kosketustunnon puuttuminen

melko harvinaiset (1–10 potilaalla 1 000:sta)

- sivuontelotulehdus (sinuiitti)
- univaikeudet (unettomuus)

tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

- kohonnut maksaentsyymipitoisuus

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

hyvin yleiset (useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- pienentynyt verensokeripitoisuus (hypoglykemia)

yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

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

melko harvinaiset (1–10 potilaalla 1 000:sta)

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

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

## 5. SEPIOGLININ SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Sepioglin-tabletteja ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.



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

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Sepioglin sisältää

- Sepioglin-tablettien vaikuttava aine on pioglitatsoni. Yhdessä tabletissa on 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, hydroksipropyyliselluloosa, karmelloosikalsium ja magnesiumstearaatti.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sepioglin 30 -tabletit ovat valkoisia, pyöreitä tasapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella kohokuviona merkintä '30', ja halkaisija on noin 7,0 mm. Tabletit on pakattu PA/alumiini/PVC/alumiinisiin läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 14, 28, 30, 50, 56, 90 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Ateena, Kreikka

Valmistaja

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Ateena, Kreikka

### Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

## PAKKAUSSELOSTE

### Sepioglin 45 mg tabletti

Pioglitatsoni

#### Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- 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 heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Sepioglin on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Sepioglin-tabletteja
3. Miten Sepioglin-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sepioglin-tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

#### 1. MITÄ SEPIOGLIN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Sepioglin 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.

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

Sepioglin -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. ENNEN KUIN OAT SEPIOGLINIA

##### Älä ota Sepioglin-tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) pioglitatsonille tai Sepioglin-tablettien jollekin muulle aineelle.
- 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.

##### Ole erityisen varovainen Sepioglin-tablettien suhteen

Kerro lääkärillesi ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä

- jos sinulla on nesteen kertymistä elimistöön tai sydämen vajaatoimintaa, etenkin jos olet yli 75-vuotias.
- jos sinulla on erityinen diabeettinen silmänsairaus nimeltä makulaedeema (turvotus silmän takaosassa).
- jos sinulla on munasarjakysta (munasarjojen monirakkulatauti). Raskauden mahdollisuus saattaa olla suurentunut, koska sinulla saattaa esiintyä jälleen ovulaatio Sepioglin-hoidon aikana. Jos

tämä koskee sinua, käytä asianmukaista ehkäisyä suunnittelemattoman raskauden mahdollisuuden estämiseksi.

- jos sinulla on maksa- tai sydänongelmia. Sinulta on otettava verikoe ennen Sepioglin-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 insuliinilla ja Sepioglinilla. Kerro lääkäriillesi mahdollisimman pian, jos huomaat sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten epätavallista hengenahdistusta, nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta (edeema).

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

Sinulla saattaa esiintyä myös verenkuvan muutoksia (anemiaa).

**Luunmurtumat**

Naisilla (mutta ei miehillä) on havaittu enemmän luunmurtumia pioglitatsonihoidon yhteydessä. Lääkäri ottaa tämän huomioon diabeteksesi hoidossa.

### **Lapset**

Käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon ei suositella.

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

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

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

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

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

### **Sepioglin-tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa**

Sepioglin-tabletit voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan. Niele tabletti veden kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkäriille,

- jos olet tai olet ollut raskaana tai suunnittelet raskautta.
- jos imetat tai suunnittelet lapsesi imettämistä.

Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Tärkeää tietoa Sepioglin-tablettien sisältämistä aineista**

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen Sepioglin-tablettien ottamista.

## **3. MITEN SEPIOGLINIA OTETAAN**

Kerran vuorokaudessa otetaan yksi 45 mg:n pioglitatsonitabletti. Lääkäri voi tarvittaessa määrätä erilaisen annoksen.

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

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

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

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

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

#### **Jos otat enemmän Sepioglin-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 alentua alle normaalipitoisuuden ja sitä voidaan suurentaa nauttimalla sokeria. Sinun on suositeltavaa pitää mukanaasi sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

#### **Jos unohdat ottaa Sepioglin-tabletteja**

Ota Sepioglin-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 Sepioglin-tablettien käytön**

Sepioglin-tabletteja on otettava joka päivä, jotta ne vaikuttavat asianmukaisesti. Jos lopetat Sepioglin-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, Sepioglin-tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla on havaittu etenkin seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Sydämen vajaatoimintaa on havaittu yleisesti (1-10 käyttäjällä 100:sta) 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 (1-10 käyttäjällä 1000:sta) potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia. 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 potilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia yhdessä insuliinin kanssa. Jos huomaat tällaisen haittavaikutuksen, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Luunmurtumia on havaittu yleisesti (1-10 käyttäjällä 100:sta) naispotilailla, jotka käyttävät pioglitatsonia. 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 lääkärille mahdollisimman pian.

Osalla pioglitatsonia käyttäneistä potilaista on esiintynyt myös muita haittavaikutuksia:

yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

- hengitystieinfektio
- näköhäiriöt
- painon nousu
- kosketustunnon puuttuminen

melko harvinaiset (1–10 potilaalla 1 000:sta)

- sivuontelotulehdus (sinuiitti)
- univaikeudet (unettomuus)

tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

- kohonnut maksaentsyymipitoisuus

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

hyvin yleiset (useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- pienentynyt verensokeripitoisuus (hypoglykemia)

yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

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

melko harvinaiset (1–10 potilaalla 1 000:sta)

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

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

## 5. SEPIOGLININ SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Sepioglin-tabletteja ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

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

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Sepioglin sisältää

- Sepioglin-tablettien vaikuttava aine on pioglitatsoni. Yhdessä tabletissa on 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, hydroksipropyyliselluloosa, karmelloosikalsium ja magnesiumstearaatti.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sepioglin-tabletit ovat valkoisia, pyöreitä tasapintaisia tabletteja. Tabletin toisella puolella on kohokuviona merkintä '45', ja halkaisija on noin 8,0 mm. Tabletit on pakattu PA/alumiini/PVC/alumiinisiin läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 14, 28, 30, 50, 56, 90 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Vaia S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Ateena, Kreikka.

Valmistaja

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara

123 51 Ateena, Kreikka

### Tämä pakkausseloste on hyväksytty viitteeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa